

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 22 microgram (6 MIE*) interferon-bèta-1a**.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing multiple sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram. Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif is er een verpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, welke overeenkomt met de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Dosering

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif dient, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, de dosis geleidelijk te worden verhoogd. De startverpakking van Rebif is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif wordt toegediend als subcutane injectie. Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon-bèta of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en

nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon- β -1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon- β -1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multipale laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische afwijkingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer

de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraanuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 22 microgram ongeveer 24% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig opgehelderd is, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters. Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif

en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipele sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipele sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipele sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon- β -1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd

onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketingmeldingen (*een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketingbewaking*). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie

Zelden: Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon-bèta-producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms: Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties*

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak: Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms: Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden: Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, slapeloosheid
Zelden: Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn
Soms: Toevallen*
Frequentie niet bekend: Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multipale sclerose *

Oogaandoeningen

Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen

Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*
Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*
Soms: Urticaria*
Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie
Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen
Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts
Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*
Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*
Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia. Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van bèta-2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon-bèta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon-bèta.

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon- β -1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen- α en - β . Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon- β -1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Aziijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald, met 0,5 ml oplossing.

Rebif 22 microgram wordt geleverd in verpakkingen met 1, 3, 12 of 36 spuiten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is gereed voor gebruik. Ze kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 44 microgram (12 MIE*) interferon-bèta-1a**.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met één demyeliniseringsvoorval met een actief inflammatoir proces, indien andere diagnoses zijn uitgesloten en als bepaald is dat zij een hoog risico lopen op het ontwikkelen van klinisch bewezen multipale sclerose (zie rubriek 5.1)
- patiënten met relapsing multipale sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multipale sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram. Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif is er een verpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, welke overeenkomt met de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Dosering

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, aanbevolen dat patiënten starten met een dosis van 8,8 microgram subcutaan en dat de dosis over een periode van 4 weken wordt verhoogd tot de streefdosis aan de hand van het volgende schema:

	Aanbevolen titratie (% van einddosis)	Titratiedosis voor Rebif 44 microgram driemaal per week (tiw)
Week 1-2	20%	8,8 microgram tiw
Week 3-4	50%	22 microgram tiw
Week 5+	100%	44 microgram tiw

Eerste demyeliniseringsvoorval

De dosering voor patiënten die een eerste demyeliniseringsvoorval hebben ervaren, bedraagt 44 microgram Rebif, driemaal per week toegediend als subcutane injectie.

Relapsing multipele sclerose

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif wordt toegediend als subcutane injectie. Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon- β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon- β , waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon- β -producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon- β . Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon- β -1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon- β -1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van meerdere laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Dit komt bij gebruik van Rebif 44 microgram iets vaker voor dan bij Rebif 22 microgram. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes. Wanneer begonnen wordt met Rebif 44 microgram moeten deze vaker worden uitgevoerd.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het

begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 44 microgram ongeveer 13-14% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig is opgehelderd, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters.

Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipale sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipale sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipale sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon- β -1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketingmeldingen (een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketingbewaking). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden:	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon- β -producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms:	Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
-------	---

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:	Anafylactische reacties*
---------	--------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:	Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak:	Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms:	Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden:	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie, slapeloosheid
Zelden:	Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Toevallen*
Frequentie niet bekend:	Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multipale sclerose *

Oogaandoeningen

Soms:	Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*
-------	--

Bloedvataandoeningen

Soms:	Trombo-embolische voorvallen*
-------	-------------------------------

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*
Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maaqdarmstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*
Soms: Urticaria*
Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie
Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen
Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts
Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*
Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*
Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia. Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon- β -1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon- β . Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van β -2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en β -2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon- β -1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, β -2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

Eén klinisch voorval dat wijst op multiple sclerose

Er is één 2 jaar durende, gecontroleerde klinische studie met Rebif uitgevoerd met patiënten met één klinisch voorval dat wees op demyelinisering als gevolg van multiple sclerose. De patiënten die aan de studie meededen, hadden ten minste twee klinisch stille laesies met een minimale afmeting van 3 mm op de T2-gewogen MRI-scan, waarvan er ten minste één ovoid, periventriculair of infratentorieel was. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de klachten en symptomen van de patiënt beter zou kunnen verklaren, moest worden uitgesloten.

De patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor het ontvangen van driemaal per week 44 microgram Rebif, eenmaal per week 44 microgram Rebif, of placebo. Indien een tweede klinisch demyeliniserend voorval optrad dat bewezen multiple sclerose bevestigde, schakelden de patiënten over naar de aanbevolen dosering van driemaal per week 44 microgram Rebif als open-label dosering, terwijl de blinding voor de aanvankelijke randomisering gehandhaafd bleef.

De resultaten van deze studie met betrekking tot de werkzaamheid van driemaal per week 44 microgram Rebif, vergeleken met placebo, zijn als volgt:

Parameter Statistische gegevens	Behandeling		Vergelijking behandelingen Rebif 44 mcg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Risico- daling	Cox proportional hazard ratio [95% BI]	Log-rank p-waarde
McDonald-conversie (2005)					
Aantal voorvallen	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Schatting KM	85,8%	62,5%			
CDMS-conversie					
Aantal voorvallen	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Schatting KM	37,5%	20,6%			
Gemiddelde CUA-laesies per patiënt per scan tijdens de dubbelblinde periode					
Gemiddelden kleinste kwadraten (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: driemaal per week, BI: betrouwbaarheidsinterval, CUA: gecombineerde unieke actieve * kleinste-kwadratengemiddelde [95% BI]					

Tot nu toe bestaat er geen algemeen geaccepteerde definitie van een patiënt met verhoogd risico, hoewel volgens een conservatievere benadering minimaal negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan aanwezig moeten zijn en ten minste één nieuwe T2-laesie of Gd-versterkte laesie op een volgende scan, die minimaal 1 maand na de eerste scan opgenomen moet zijn. In elk geval mag behandeling alleen worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 44 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 27% (Rebif 44 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon-bèta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon-bèta.

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{tau} en C_{max}) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon-bèta-1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen-alfa en -bèta. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon-bèta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald, met 0,5 ml oplossing.

Rebif 44 microgram wordt geleverd in verpakkingen met 1, 3, 12 of 36 spuiten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is gereed voor gebruik. Ze kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,2 ml) bevat 8,8 microgram (2,4 MIE*) interferon-bèta-1a**.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 1,0 mg benzylalcohol per dosis van 0,2 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 22 microgram (6 MIE*) interferon-bèta-1a**.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met één demyeliniseringsvoorval met een actief inflammatoir proces, indien andere diagnoses zijn uitgesloten en als bepaald is dat zij een hoog risico lopen op het ontwikkelen van klinisch bewezen multiple sclerose (zie rubriek 5.1)
- patiënten met relapsing multiple sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Dosering

De startverpakking van Rebif is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling. Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, aanbevolen dat patiënten starten met een dosis van 8,8 microgram subcutaan en dat de dosis over een periode van 4 weken wordt verhoogd tot de streefdosis aan de hand van het volgende schema:

	Aanbevolen titratie (% van einddosis)	Titratiedosis voor Rebif 44 microgram driemaal per week (tiw)
Week 1-2	20%	8,8 microgram tiw
Week 3-4	50%	22 microgram tiw
Week 5+	100%	44 microgram tiw

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif wordt toegediend als subcutane injectie. Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon- β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon- β , waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon- β -producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon- β . Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon- β -1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon- β -1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van meerdere laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is

routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon-bèta-1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon-bèta-1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 22 microgram ongeveer 24% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon-bèta-1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon-bèta-1a afzwakt (bèta-2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig opgehelderd is, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters. Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipale sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipale sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipale sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon-bèta-1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen

van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en

erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketingmeldingen (een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketingbewaking). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden:	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon- β -producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms:	Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
-------	---

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:	Anafylactische reacties*
---------	--------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:	Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak:	Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms:	Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden:	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie, slapeloosheid
Zelden:	Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Toevallen*
Frequentie niet bekend:	Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multipale sclerose *

Oogaandoeningen

Soms:	Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*
-------	--

Bloedvataandoeningen

Soms:	Trombo-embolische voorvallen*
-------	-------------------------------

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms:	Dyspnoe*
-------	----------

Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maaqdarmstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*
Soms: Urticaria*
Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie
Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen
Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts
Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*
Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*
Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia. Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon- β -1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon- β . Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van β -2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en β -2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon- β -1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, β -2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

Eén klinisch voorval dat wijst op multiple sclerose

Er is één 2 jaar durende, gecontroleerde klinische studie met Rebif uitgevoerd met patiënten met één klinisch voorval dat wees op demyelinisering als gevolg van multiple sclerose. De patiënten die aan de studie meededen, hadden ten minste twee klinisch stille laesies met een minimale afmeting van 3 mm op de T2-gewogen MRI-scan, waarvan er ten minste één ovoid, periventriculair of infratentorieel was. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de klachten en symptomen van de patiënt beter zou kunnen verklaren, moest worden uitgesloten.

De patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor het ontvangen van driemaal per week 44 microgram Rebif, eenmaal per week 44 microgram Rebif, of placebo. Indien een tweede klinisch demyeliniserend voorval optrad dat bewezen multiple sclerose bevestigde, schakelden de patiënten over naar de aanbevolen dosering van driemaal per week 44 microgram Rebif als open-label dosering, terwijl de blindering voor de aanvankelijke randomisering gehandhaafd bleef.

De resultaten van deze studie met betrekking tot de werkzaamheid van driemaal per week 44 microgram Rebif, vergeleken met placebo, zijn als volgt:

Parameter Statistische gegevens	Behandeling		Vergelijking behandelingen Rebif 44 mcg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Risico- daling	Cox proportional hazard ratio [95% BI]	Log-rank p-waarde
McDonald-conversie (2005)					
Aantal voorvallen	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Schatting KM	85,8%	62,5%			
CDMS-conversie					
Aantal voorvallen	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Schatting KM	37,5%	20,6%			
Gemiddelde CUA-laesies per patiënt per scan tijdens de dubbelblinde periode					
Gemiddelden kleinste kwadraten (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: driemaal per week, BI: betrouwbaarheidsinterval, CUA: gecombineerde unieke actieve * kleinste-kwadratengemiddelde [95% BI]					

Tot nu toe bestaat er geen algemeen geaccepteerde definitie van een patiënt met verhoogd risico, hoewel volgens een conservatievere benadering minimaal negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan aanwezig moeten zijn en ten minste één nieuwe T2-laesie of Gd-versterkte laesie op een volgende scan, die minimaal 1 maand na de eerste scan opgenomen moet zijn. In elk geval mag behandeling alleen worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon- β -1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon- β .

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon- β -1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen- α en - β . Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon- β -1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif, is er een startverpakking met Rebif 8,8 microgram en 22 microgram verkrijgbaar. De verpakking bevat 6 aparte doses van 0,2 ml Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een 1 ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald en 6 aparte doses van 0,5 ml Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een 1 ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald.

De verpakking is aangepast aan de behoeften van de individuele patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is gereed voor gebruik. Ze kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde patroon bevat 66 microgram (18 MIE*) interferon- β -1a** in 1,5 ml oplossing, overeenkomend met 44 microgram/ml.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon- β -1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een patroon.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH van 3,7 tot 4,1 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing multiple sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Dosering

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif dient, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, de dosis geleidelijk te worden verhoogd. De startverpakking van Rebif is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens

verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif oplossing voor subcutane injectie in een patroon is bedoeld voor meervoudig gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat, nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen.

Voor de toediening van Rebif dienen de instructies in de bijsluiter en in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) horend bij de RebiSmart te worden gevolgd.

Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon-bèta of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd

serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon-bèta-1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon-bèta-1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan

geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 22 microgram ongeveer 24% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig opgehelderd is,

wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters. Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipale sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipale sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipale sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon- β -1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van

interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketing meldingen (*een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketing bewaking*). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden: Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon-bèta-producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms: Schilddklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties*

Lever- en gelaandoeningen

Zeer vaak: Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak: Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms: Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden: Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, slapeloosheid
Zelden: Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn
Soms: Toevallen*
Frequentie niet bekend: Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multipale sclerose*

Oogaandoeningen

Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen

Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*
Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*
Soms: Urticaria*
Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie
Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen
Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts
Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*
Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*
Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia. Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van bèta-2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon-bèta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon-bèta.

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon- β -1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen- α en - β . Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon- β -1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.
Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. De patroon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het apparaat (RebiSmart) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard.

Voor ambulant gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patronen (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 4 of 12 patronen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde patroon is gereed voor gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Voor bewaring van het apparaat met de patroon, zie rubriek 6.4.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/008

EU/1/98/063/018

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998

Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde patroon bevat 132 microgram (36 MIE*) interferon- β -1a** in 1,5 ml oplossing, overeenkomend met 88 microgram/ml.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon- β -1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een patroon.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH van 3,7 tot 4,1 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met één demyeliniseringsvoorval met een actief inflammatoir proces, indien andere diagnoses zijn uitgesloten en als bepaald is dat zij een hoog risico lopen op het ontwikkelen van klinisch bewezen multipale sclerose (zie rubriek 5.1)
- patiënten met relapsing multipale sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multipale sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif is er een verpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, welke overeenkomt met de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Dosering

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, aanbevolen dat patiënten starten met een dosis van 8,8 microgram subcutaan en dat de dosis over een periode van 4 weken wordt verhoogd tot de streefdosis aan de hand van het volgende schema:

	Aanbevolen titratie (% van einddosis)	Titratiedosis voor Rebif 44 microgram driemaal per week (tiw)
Week 1-2	20%	8,8 microgram tiw
Week 3-4	50%	22 microgram tiw
Week 5+	100%	44 microgram tiw

Eerste demyeliniseringsvoorval

De dosering voor patiënten die een eerste demyeliniseringsvoorval hebben ervaren, bedraagt 44 microgram Rebif, driemaal per week toegediend als subcutane injectie.

Relapsing multiple sclerose

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif oplossing voor subcutane injectie in een patroon is bedoeld voor meervoudig gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat, nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen.

Voor de toediening van Rebif dienen de instructies in de bijsluiter en in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) horend bij de RebiSmart te worden gevolgd.

Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon- β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon-bèta-1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon-bèta-1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Dit komt bij gebruik van Rebif 44 microgram iets vaker voor dan bij Rebif 22 microgram. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal

bloedplaatjes. Wanneer begonnen wordt met Rebif 44 microgram moeten deze vaker worden uitgevoerd.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 44 microgram ongeveer 13-14% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig is opgehelderd, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters.

Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipele sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipele sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipele sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of

nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon-bèta-1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon-bèta vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon-bèta gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon-bèta kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon-bèta-1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon-bèta, duidt erop dat de interferon-bèta-1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon-bèta (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketing meldingen (een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketing bewaking). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden:	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon- β -producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms:	Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
-------	---

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:	Anafylactische reacties*
---------	--------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:	Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak:	Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms:	Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden:	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie, slapeloosheid
Zelden:	Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Toevallen*
Frequentie niet bekend:	Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multiple sclerose*

Oogaandoeningen

Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen

Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*

Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*

Soms: Urticaria*

Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie

Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen

Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts

Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*

Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*

Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia.

Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van bèta-2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

Eén klinisch voorval dat wijst op multiple sclerose

Er is één 2 jaar durende, gecontroleerde klinische studie met Rebif uitgevoerd met patiënten met één klinisch voorval dat wees op demyelinisering als gevolg van multiple sclerose. De patiënten die aan de studie meededen, hadden ten minste twee klinisch stille laesies met een minimale afmeting van 3 mm op de T2-gewogen MRI-scan, waarvan er ten minste één ovoid, periventriculair of infratentorieel was. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de klachten en symptomen van de patiënt beter zou kunnen verklaren, moest worden uitgesloten.

De patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor het ontvangen van driemaal per week 44 microgram Rebif, eenmaal per week 44 microgram Rebif, of placebo. Indien een tweede klinisch demyeliniserend voorval optrad dat bewezen multiple sclerose bevestigde, schakelden de patiënten

over naar de aanbevolen dosering van driemaal per week 44 microgram Rebif als open-label dosering, terwijl de blindering voor de aanvankelijke randomisering gehandhaafd bleef.

De resultaten van deze studie met betrekking tot de werkzaamheid van driemaal per week 44 microgram Rebif, vergeleken met placebo, zijn als volgt:

Parameter Statistische gegevens	Behandeling		Vergelijking behandelingen Rebif 44 mcg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Risico- daling	Cox proportional hazard ratio [95% BI]	Log-rank p-waarde
McDonald-conversie (2005)					
Aantal voorvallen	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Schatting KM	85,8%	62,5%			
CDMS-conversie					
Aantal voorvallen	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Schatting KM	37,5%	20,6%			
Gemiddelde CUA-laesies per patiënt per scan tijdens de dubbelblinde periode					
Gemiddelden kleinste kwadraten (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: driemaal per week, BI: betrouwbaarheidsinterval, CUA: gecombineerde unieke actieve * kleinste-kwadratengemiddelde [95% BI]					

Tot nu toe bestaat er geen algemeen geaccepteerde definitie van een patiënt met verhoogd risico, hoewel volgens een conservatievere benadering minimaal negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan aanwezig moeten zijn en ten minste één nieuwe T2-laesie of Gd-versterkte laesie op een volgende scan, die minimaal 1 maand na de eerste scan opgenomen moet zijn. In elk geval mag behandeling alleen worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3 -12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 44 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 27% (Rebif 44 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon- β -1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon- β .

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon- β -1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen- α en - β . Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon- β -1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. De patroon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het apparaat (RebiSmart) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patronen (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 4 of 12 patronen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde patroon is gereed voor gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Voor bewaring van het apparaat met de patroon, zie rubriek 6.4.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998

Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram/0,1 ml oplossing voor injectie in een patroon

Rebif 22 microgram/0,25 ml oplossing voor injectie in een patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gevulde patroon bevat 132 microgram (36 MIE*) interferon- β -1a** in 1,5 ml oplossing, overeenkomend met 88 microgram/ml.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon- β -1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 0,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,1 ml en 1,25 mg benzylalcohol per dosis van 0,25 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een patroon.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH van 3,7 tot 4,1 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met één demyeliniseringsvoorval met een actief inflammatoir proces, indien andere diagnoses zijn uitgesloten en als bepaald is dat zij een hoog risico lopen op het ontwikkelen van klinisch bewezen multiple sclerose (zie rubriek 5.1)
- patiënten met relapsing multiple sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Dosering

De startverpakking van Rebif is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling. Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, aanbevolen dat patiënten starten met een dosis van 8,8 microgram subcutaan en dat de dosis over een periode van 4 weken wordt verhoogd tot de streefdosis aan de hand van het volgende schema:

	Aanbevolen titratie (% van einddosis)	Titratiedosis voor Rebif 44 microgram driemaal per week (tiw)
Week 1-2	20%	8,8 microgram tiw
Week 3-4	50%	22 microgram tiw
Week 5+	100%	44 microgram tiw

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif oplossing voor subcutane injectie in een patroon is bedoeld voor meervoudig gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat, nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen.

Voor de toediening van Rebif dienen de instructies in de bijsluiter en in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) horend bij de RebiSmart te worden gevolgd.

Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon- β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon- β , waaronder symptomen van het griepachtig

syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon- β -producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon- β . Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon- β -1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon- β -1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de

behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon-bèta-1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon-bèta-1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 22 microgram ongeveer 24% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon-bèta-1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon-bèta-1a afzwakt (bèta-2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig opgehelderd is, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters. Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipale sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipale sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipale sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon-bèta-1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroïden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroïden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketing meldingen (een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketing bewaking). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden:	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon- β -producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms:	Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
-------	---

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:	Anafylactische reacties*
---------	--------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:	Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak:	Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms:	Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden:	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie, slapeloosheid
Zelden:	Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Toevallen*
Frequentie niet bekend:	Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multiple sclerose*

Oogaandoeningen

Soms:	Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*
-------	--

Bloedvataandoeningen

Soms:	Trombo-embolische voorvallen*
-------	-------------------------------

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms:	Dyspnoe*
Frequentie niet bekend:	Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*

Soms: Urticaria*

Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie

Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen

Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts

Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*

Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*

Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia. Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon- β -1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon- β . Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van β -2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en β -2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon- β -1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, β -2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

Eén klinisch voorval dat wijst op multiple sclerose

Er is één 2 jaar durende, gecontroleerde klinische studie met Rebif uitgevoerd met patiënten met één klinisch voorval dat wees op demyelinisering als gevolg van multiple sclerose. De patiënten die aan de studie meededen, hadden ten minste twee klinisch stille laesies met een minimale afmeting van 3 mm op de T2-gewogen MRI-scan, waarvan er ten minste één ovoid, periventriculair of infratentorieel was. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de klachten en symptomen van de patiënt beter zou kunnen verklaren, moest worden uitgesloten.

De patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor het ontvangen van driemaal per week 44 microgram Rebif, eenmaal per week 44 microgram Rebif, of placebo. Indien een tweede klinisch demyeliniserend voorval optrad dat bewezen multiple sclerose bevestigde, schakelden de patiënten over naar de aanbevolen dosering van driemaal per week 44 microgram Rebif als open-label dosering, terwijl de blindering voor de aanvankelijke randomisering gehandhaafd bleef.

De resultaten van deze studie met betrekking tot de werkzaamheid van driemaal per week 44 microgram Rebif, vergeleken met placebo, zijn als volgt:

Parameter Statistische gegevens	Behandeling		Vergelijking behandelingen Rebif 44 mcg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Risico- daling	Cox proportional hazard ratio [95% BI]	Log-rank p-waarde
McDonald-conversie (2005)					
Aantal voorvallen	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Schatting KM	85,8%	62,5%			
CDMS-conversie					
Aantal voorvallen	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Schatting KM	37,5%	20,6%			
Gemiddelde CUA-laesies per patiënt per scan tijdens de dubbelblinde periode					
Gemiddelden kleinste kwadraten (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: driemaal per week, BI: betrouwbaarheidsinterval, CUA: gecombineerde unieke actieve * kleinste-kwadratengemiddelde [95% BI]					

Tot nu toe bestaat er geen algemeen geaccepteerde definitie van een patiënt met verhoogd risico, hoewel volgens een conservatievere benadering minimaal negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan aanwezig moeten zijn en ten minste één nieuwe T2-laesie of Gd-versterkte laesie op een volgende scan, die minimaal 1 maand na de eerste scan opgenomen moet zijn. In elk geval mag behandeling alleen worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon- β -1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon- β .

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon- β -1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen- α en - β . Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon- β -1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. De patroon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het apparaat (RebiSmart) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patronen (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 2 patronen.

De verpakking is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde patroon is gereed voor gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Voor bewaring van het apparaat met de patroon, zie rubriek 6.4.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998

Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 22 microgram (6 MIE*) interferon-bèta-1a** in 0,5 ml oplossing.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing multipele sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multipele sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram. Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif is er een verpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, welke overeenkomt met de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Dosering

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif dient, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, de dosis geleidelijk te worden verhoogd. De startverpakking van Rebif is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

RebiDose is een gebruiksklare voorgevulde pen voor subcutane injectie. Deze is bedoeld voor eenmalig gebruik en mag alleen worden gebruikt nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen.

Voor toediening van Rebif met de RebiDose dienen de instructies in de bijsluiter te worden gevolgd.

Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon-bèta of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon- β -1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon- β -1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden bezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij

afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 22 microgram ongeveer 24% van de patiënten blijvende serum-antilichamen

ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig opgehelderd is, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters. Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipale sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipale sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipale sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon- β -1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na

blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketing meldingen (*een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketing bewaking*). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden: Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon-bèta-producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms: Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties*

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak: Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms: Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden: Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, slapeloosheid
Zelden: Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn
Soms: Toevallen*
Frequentie niet bekend: Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multipale sclerose*

Oogaandoeningen

Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinaal (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen

Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*
Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maaqdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*
Soms: Urticaria*
Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie
Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen
Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts
Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*
Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*
Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia. Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van bèta-2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon-bèta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon-bèta.

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{tau} en C_{max}) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon-bèta-1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen-alfa en -bèta. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon-bèta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald, met 0,5 ml oplossing. De spuit is verzegeld in een wegwerpeninjector, genaamd RebiDose.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 of 12 voorgevulde pennen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is gereed voor gebruik. De doos bevat een bijsluiter met de volledige aanwijzingen voor gebruik en bediening.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 44 microgram (12 MIE*) interferon- β -1a** in 0,5 ml oplossing.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon- β -1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met één demyeliniseringsvoorval met een actief inflammatoir proces, indien andere diagnoses zijn uitgesloten en als bepaald is dat zij een hoog risico lopen op het ontwikkelen van klinisch bewezen multipale sclerose (zie rubriek 5.1)
- patiënten met relapsing multipale sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multipale sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram. Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif is er een verpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, welke overeenkomt met de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Dosering

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, aanbevolen dat patiënten starten met een dosis van 8,8 microgram subcutaan en dat de dosis over een periode van 4 weken wordt verhoogd tot de streefdosis aan de hand van het volgende schema:

	Aanbevolen titratie (% van einddosis)	Titratiedosis voor Rebif 44 microgram driemaal per week (tiw)
Week 1-2	20%	8,8 microgram tiw
Week 3-4	50%	22 microgram tiw
Week 5+	100%	44 microgram tiw

Eerste demyeliniseringsvoorval

De dosering voor patiënten die een eerste demyeliniseringsvoorval hebben ervaren, bedraagt 44 microgram Rebif, driemaal per week toegediend als subcutane injectie.

Relapsing multipele sclerose

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

RebiDose is een gebruiksklare voorgevulde pen voor subcutane injectie. Deze is bedoeld voor eenmalig gebruik en mag alleen worden gebruikt nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen.

Voor toediening van Rebif met de RebiDose dienen de instructies in de bijsluiter te worden gevolgd.

Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon- β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon-bèta-1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon-bèta-1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Dit komt bij gebruik van Rebif 44 microgram iets vaker voor dan bij Rebif 22 microgram. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal

bloedplaatjes. Wanneer begonnen wordt met Rebif 44 microgram moeten deze vaker worden uitgevoerd.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 44 microgram ongeveer 13-14% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig is opgehelderd, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters.

Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipale sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipale sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipale sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of

nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon- β -1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroiden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroiden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehaltes die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketing meldingen (een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketing bewaking). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden:	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon- β -producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms:	Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
-------	---

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:	Anafylactische reacties*
---------	--------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:	Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak:	Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms:	Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden:	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie, slapeloosheid
Zelden:	Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Toevallen*
Frequentie niet bekend:	Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multiple sclerose*

Oogaandoeningen

Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen

Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*

Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*

Soms: Urticaria*

Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie

Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen

Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts

Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*

Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*

Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia.

Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van bèta-2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

Eén klinisch voorval dat wijst op multiple sclerose

Er is één 2 jaar durende, gecontroleerde klinische studie met Rebif uitgevoerd met patiënten met één klinisch voorval dat wees op demyelinisering als gevolg van multiple sclerose. De patiënten die aan de studie meededen, hadden ten minste twee klinisch stille laesies met een minimale afmeting van 3 mm op de T2-gewogen MRI-scan, waarvan er ten minste één ovoid, periventriculair of infratentorieel was. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de klachten en symptomen van de patiënt beter zou kunnen verklaren, moest worden uitgesloten.

De patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor het ontvangen van driemaal per week 44 microgram Rebif, eenmaal per week 44 microgram Rebif, of placebo. Indien een tweede klinisch demyeliniserend voorval optrad dat bewezen multiple sclerose bevestigde, schakelden de patiënten

over naar de aanbevolen dosering van driemaal per week 44 microgram Rebif als open-label dosering, terwijl de blindering voor de aanvankelijke randomisering gehandhaafd bleef.

De resultaten van deze studie met betrekking tot de werkzaamheid van driemaal per week 44 microgram Rebif, vergeleken met placebo, zijn als volgt:

Parameter Statistische gegevens	Behandeling		Vergelijking behandelingen Rebif 44 mcg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Risico- daling	Cox proportional hazard ratio [95% BI]	Log-rank p-waarde
McDonald-conversie (2005)					
Aantal voorvallen	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Schatting KM	85,8%	62,5%			
CDMS-conversie					
Aantal voorvallen	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Schatting KM	37,5%	20,6%			
Gemiddelde CUA-laesies per patiënt per scan tijdens de dubbelblinde periode					
Gemiddelden kleinste kwadraten (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: driemaal per week, BI: betrouwbaarheidsinterval, CUA: gecombineerde unieke actieve * kleinste-kwadratengemiddelde [95% BI]					

Tot nu toe bestaat er geen algemeen geaccepteerde definitie van een patiënt met verhoogd risico, hoewel volgens een conservatievere benadering minimaal negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan aanwezig moeten zijn en ten minste één nieuwe T2-laesie of Gd-versterkte laesie op een volgende scan, die minimaal 1 maand na de eerste scan opgenomen moet zijn. In elk geval mag behandeling alleen worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 44 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 27% (Rebif 44 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon- β -1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon- β .

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon- β -1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen- α en - β . Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon- β -1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald, met 0,5 ml oplossing. De spuit is verzegeld in een wegwerppeninjector, genaamd RebiDose.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 of 12 voorgevulde pennen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is gereed voor gebruik. De doos bevat een bijsluiter met de volledige aanwijzingen voor gebruik en bediening.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 8,8 microgram (2,4 MIE*) interferon-bèta-1a** in 0,2 ml oplossing.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 1,0 mg benzylalcohol per dosis van 0,2 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Elke voorgevulde pen bevat 22 microgram (6 MIE*) interferon-bèta-1a** in 0,5 ml oplossing.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

** geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) door recombinant DNA technologie.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met één demyeliniseringsvoorval met een actief inflammatoir proces, indien andere diagnoses zijn uitgesloten en als bepaald is dat zij een hoog risico lopen op het ontwikkelen van klinisch bewezen multiple sclerose (zie rubriek 5.1)
- patiënten met relapsing multiple sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Dosering

De startverpakking van Rebif is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling. Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, aanbevolen dat patiënten starten met een dosis van 8,8 microgram subcutaan en dat de dosis over een periode van 4 weken wordt verhoogd tot de streefdosis aan de hand van het volgende schema:

	Aanbevolen titratie (% van einddosis)	Titratiedosis voor Rebif 44 microgram driemaal per week (tiw)
Week 1-2	20%	8,8 microgram tiw
Week 3-4	50%	22 microgram tiw
Week 5+	100%	44 microgram tiw

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

RebiDose is een gebruiksklare voorgevulde pen voor subcutane injectie. Deze is bedoeld voor eenmalig gebruik en mag alleen worden gebruikt nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen.

Voor toediening van Rebif met de RebiDose dienen de instructies in de bijsluiter te worden gevolgd.

Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 24 uur na iedere injectie, een antipyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige verschijnselen geassocieerd met de toediening van Rebif te verminderen.

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon-bèta of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, waaronder symptomen van het griepachtig syndroom (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn vaak het meest uitgesproken bij het begin van de therapie en nemen af in frequentie en ernst bij voortzetting van de behandeling.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts. Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen die worden behandeld met anti-epileptica, met name als de epilepsie niet voldoende onder controle gehouden wordt met anti-epileptica. (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Hartaandoeningen

Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon-bèta-1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon-bèta-1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8). Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

- een aseptische wijze van injecteren te volgen.
- bij elke toediening steeds een andere injectieplaats te kiezen.

De handelwijze die de patiënt volgt bij het zelf toedienen dient periodiek te worden gezien, in het bijzonder indien reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (ALAT) en bij 1-3% ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon- β 's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon- β -producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

Afwijkingen van laboratoriumwaarden zijn in verband gebracht met het gebruik van interferonen. Daarom wordt aanbevolen om volgend op het begin van de behandeling met Rebif naast de laboratoriumtesten die normaliter worden uitgevoerd in het kader van de zorg voor MS-patiënten, de volgende bepalingen ook regelmatig (1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek bij afwezigheid van klinische symptomen) te doen: de controle van leverenzymen en volledig en gedifferentieerd aantal bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

Schildklierafwijkingen

Bij patiënten die met Rebif worden behandeld kunnen zich sporadisch schildklierafwijkingen ontwikkelen of kan een verslechtering daarvan optreden. Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling, is routinematig onderzoek niet nodig, maar moet uitgevoerd worden als klinische aanwijzingen voor een schildklierfunctiestoornis optreden (zie rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon- β -1a aan patiënten met ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis en aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie is voorzichtigheid geboden en dient nauwlettende observatie te worden overwogen.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon- β -1a ontstaan. De exacte incidentie van de antilichamen is tot op heden onzeker. Klinische resultaten suggereren dat na 24 tot 48 maanden behandelen met Rebif 22 microgram ongeveer 24% van de patiënten blijvende serum-antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β -1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon- β -1a afzwakt (β -2-microglobuline en neopterine). Hoewel de klinische betekenis van het induceren van antilichamen nog niet volledig opgehelderd is, wordt de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen in verband gebracht met een verminderde invloed op klinische en MRI parameters. Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft, dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen.

Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipele sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipele sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipele sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon- β -1a bij mensen.

Van interferonen is gemeld dat zij bij mensen en dieren de activiteit van leverenzymen die afhankelijk zijn van cytochroom P-450 verminderen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van Rebif samen met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochroom P-450 systeem, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva.

De interactie van Rebif met corticosteroïden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroïden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon- β vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon- β gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon- β kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon- β -1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon- β , duidt erop dat de interferon- β -1a-gehalten die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon- β (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hoogste incidentie van bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met Rebif is gerelateerd aan het griepachtig syndroom. Griepachtige verschijnselen lijken het meest prominent te zijn aan het begin van de behandeling en nemen bij voortgezette behandeling in frequentie af.

Ongeveer 70% van de patiënten die met Rebif worden behandeld, ervaren binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtig syndroom van interferon. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplaats, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon- β -1a zijn over het algemeen mild en reversibel en reageren goed op vermindering van de dosis. Bij ernstige of aanhoudende ongewenste effecten kan de dosis Rebif tijdelijk verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken worden, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketing meldingen (een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketing bewaking). De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden:	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon- β -producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen

Soms:	Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
-------	---

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:	Anafylactische reacties*
---------	--------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:	Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak:	Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms:	Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden:	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie, slapeloosheid
Zelden:	Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Toevallen*
Frequentie niet bekend:	Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multiple sclerose*

Oogaandoeningen

Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen

Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe*

Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*

Soms: Urticaria*

Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Myalgie, arthralgie

Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen

Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts

Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*

Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*

Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia.

Toename in de aanmaak van autoantilichamen kan optreden tijdens de behandeling met interferon-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dienen de patiënten te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

Interferonen vormen een groep van endogene glycoproteïnes met immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve eigenschappen.

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

Ongeacht de toedieningsroute worden uitgesproken farmacodynamische veranderingen gezien in samenhang met het toedienen van Rebif. Na een enkelvoudige dosis nemen binnen 24 uur de intracellulaire en serumactiviteit van 2-5A synthetase toe, evenals de serumconcentraties van bèta-2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen leveren volledig superponeerbare reacties op. Bij subcutane toediening elke 48 uur van vier achtereenvolgende doses, blijven deze biologische reacties verhoogd, zonder enig teken van het ontstaan van tolerantie.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

Het precieze werkingsmechanisme van Rebif bij multiple sclerose is nog onderwerp van studie.

Eén klinisch voorval dat wijst op multiple sclerose

Er is één 2 jaar durende, gecontroleerde klinische studie met Rebif uitgevoerd met patiënten met één klinisch voorval dat wees op demyelinisering als gevolg van multiple sclerose. De patiënten die aan de studie meededen, hadden ten minste twee klinisch stille laesies met een minimale afmeting van 3 mm op de T2-gewogen MRI-scan, waarvan er ten minste één ovoid, periventriculair of infratentorieel was. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de klachten en symptomen van de patiënt beter zou kunnen verklaren, moest worden uitgesloten.

De patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor het ontvangen van driemaal per week 44 microgram Rebif, eenmaal per week 44 microgram Rebif, of placebo. Indien een tweede klinisch demyeliniserend voorval optrad dat bewezen multiple sclerose bevestigde, schakelden de patiënten

over naar de aanbevolen dosering van driemaal per week 44 microgram Rebif als open-label dosering, terwijl de blindering voor de aanvankelijke randomisering gehandhaafd bleef.

De resultaten van deze studie met betrekking tot de werkzaamheid van driemaal per week 44 microgram Rebif, vergeleken met placebo, zijn als volgt:

Parameter Statistische gegevens	Behandeling		Vergelijking behandelingen Rebif 44 mcg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Risico- daling	Cox proportional hazard ratio [95% BI]	Log-rank p-waarde
McDonald-conversie (2005)					
Aantal voorvallen	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Schatting KM	85,8%	62,5%			
CDMS-conversie					
Aantal voorvallen	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Schatting KM	37,5%	20,6%			
Gemiddelde CUA-laesies per patiënt per scan tijdens de dubbelblinde periode					
Gemiddelden kleinste kwadraten (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: driemaal per week, BI: betrouwbaarheidsinterval, CUA: gecombineerde unieke actieve * kleinste-kwadratengemiddelde [95% BI]					

Tot nu toe bestaat er geen algemeen geaccepteerde definitie van een patiënt met verhoogd risico, hoewel volgens een conservatievere benadering minimaal negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan aanwezig moeten zijn en ten minste één nieuwe T2-laesie of Gd-versterkte laesie op een volgende scan, die minimaal 1 maand na de eerste scan opgenomen moet zijn. In elk geval mag behandeling alleen worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico.

“Relapsing-remitting” multiple sclerose

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5,0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

Secundaire progressieve multiple sclerose

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6,5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek afgenomen van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram). Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

Primaire progressieve multiple sclerose

Rebif is niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose en moet bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon-bèta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon-bèta.

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie

Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{τ} en $C_{\max}$) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie

interferon-bèta-1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen-alfa en -bèta. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon-bèta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif, is er een startverpakking met Rebif 8,8 microgram en 22 microgram verkrijgbaar. De verpakking bevat 6 aparte doses van 0,2 ml Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een 1 ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald en 6 aparte doses van 0,5 ml Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een 1 ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald.

De spuiten zijn verzegeld in wegwerppenneninjectoren, genaamd RebiDose.

De verpakking is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is gereed voor gebruik. De doos bevat een bijsluiter met de volledige aanwijzingen voor gebruik en bediening.

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/017

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998

Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Merck Serono S.A.
Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1, 3, 12 OF 36 SPUITEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat: 22 microgram (6 MIE) interferon-bèta-1a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 voorgevulde spuit.

3 voorgevulde spuiten.

12 voorgevulde spuiten.

36 voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalige toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De spuit bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/001 1 voorgevulde spuit
EU/1/98/063/002 3 voorgevulde spuiten
EU/1/98/063/003 12 voorgevulde spuiten
EU/1/98/063/020 36 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 22

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE SPUIT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 22 mcg oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

22 microgram (6 miljoen IE)/0,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1, 3, 12 OF 36 SPUITEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat: 44 microgram (12 MIE) interferon-bèta-1a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 voorgevulde spuit.

3 voorgevulde spuiten.

12 voorgevulde spuiten.

36 voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalige toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De spuit bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/004 1 voorgevulde spuit
EU/1/98/063/005 3 voorgevulde spuiten
EU/1/98/063/006 12 voorgevulde spuiten
EU/1/98/063/021 36 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 44

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE SPUIT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 44 mcg oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

44 microgram (12 miljoen IE)/0,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET SPUITEN 6 X 8,8 MICROGRAM + 6 X 22 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke Rebif 8,8 microgram voorgevulde spuit (0,2 ml) bevat 8,8 microgram (2,4 MIE) interferon-bèta-1a.

Elke Rebif 22 microgram voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 22 microgram (6 MIE) interferon-bèta-1a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Startverpakking.

6 voorgevulde spuiten Rebif 8,8 microgram en 6 voorgevulde spuiten Rebif 22 microgram.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalige toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De spuit bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE SPUIT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 8,8 mcg oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8,8 microgram (2,4 miljoen IE)/0,2 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE SPUIT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 22 mcg oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

22 microgram (6 miljoen IE)/0,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

GEGEVENS DIE OP DE SCHEIDINGSLAAG IN DE STARTVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

(BOVENFLAP)

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

Subcutaan gebruik

BRAILLE: rebif 8,8

(ONDERFLAP)

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

Subcutaan gebruik

BRAILLE: rebif 22

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

(BOVENFLAP)

6 voorgevulde spuit met Rebif 8,8 microgram

(ONDERFLAP)

6 voorgevulde spuit met Rebif 22 microgram

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 OF 12 PATRONEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke patroon bevat 66 microgram (18 MIE) interferon-bèta-1a in 1,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

4 patronen.

12 patronen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor meervoudig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het apparaat met een patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/008 4 patronen
EU/1/98/063/018 12 patronen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 22/0,5

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
PATROON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 22 mcg/0,5 ml oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

66 microgram (18 miljoen IE)/1,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 OF 12 PATRONEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke patroon bevat 132 microgram (36 MIE) interferon-bèta-1a in 1,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

4 patronen.

12 patronen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor meervoudig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het apparaat met een patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/009 4 patronen
EU/1/98/063/019 12 patronen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 44/0,5

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
PATROON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 44 mcg/0,5 ml oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

132 microgram (36 miljoen IE)/1,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 2 PATRONEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram/0,1 ml oplossing voor injectie in een patroon
Rebif 22 microgram/0,25 ml oplossing voor injectie in een patroon

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke patroon bevat 132 microgram (36 MIE) interferon-bèta-1a in 1,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Startverpakking.
2 patronen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor meervoudig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het apparaat met een patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
PATROON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 8,8 mcg/0,1 ml
Rebif 22 mcg/0,25 ml
Oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a
SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

132 microgram (36 miljoen IE)/1,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1, 3 OF 12 VOORGEVULDE PENNEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke voorgevulde pen bevat 22 microgram (6 MIE) interferon-bèta-1a in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 voorgevulde pen. RebiDose.

3 voorgevulde pennen. RebiDose.

12 voorgevulde pennen. RebiDose.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalige toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/011 1 voorgevulde pen
EU/1/98/063/012 3 voorgevulde pennen
EU/1/98/063/013 12 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 22

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE PEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

22 microgram (6 miljoen IE)/0,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1, 3 OF 12 VOORGEVULDE PENNEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke voorgevulde pen bevat 44 microgram (12 MIE) interferon-bèta-1a in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 voorgevulde pen. RebiDose.

3 voorgevulde pennen. RebiDose.

12 voorgevulde pennen. RebiDose.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalige toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/014 1 voorgevulde pen
EU/1/98/063/015 3 voorgevulde pennen
EU/1/98/063/016 12 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 44

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE PEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

44 microgram (12 miljoen IE)/0,5 ml.

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 6 X 8,8 MICROGRAM VOORGEVULDE PENNEN + 6 X 22 MICROGRAM
VOORGEVULDE PENNEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon-bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Samenstelling: Elke Rebif 8,8 microgram voorgevulde pen bevat 8,8 microgram (2,4 MIE) interferon-bèta-1a in 0,2 ml oplossing.

Elke Rebif 22 microgram voorgevulde pen bevat 22 microgram (6 MIE) interferon-bèta-1a in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Startverpakking.

6 voorgevulde pennen met 8,8 microgram en 6 voorgevulde pennen met 22 microgram. RebiDose.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalige toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De patiënt mag Rebif bewaren bij of beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/017

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE PEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8,8 microgram (2,4 miljoen IE)/0,2 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE PEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie

Interferon-bèta-1a

SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

22 microgram (6 miljoen IE)/0,5 ml

6. OVERIGE

Merck Europe B.V.

GEGEVENS DIE OP DE SCHEIDINGSLAAG IN DE STARTVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

(BOVENFLAP)

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon-bèta-1a

Subcutaan gebruik

BRAILLE: rebif 8,8

(ONDERFLAP)

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon-bèta-1a

Subcutaan gebruik

BRAILLE: rebif 22

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

(BOVENFLAP)

6 voorgevulde pennen

RebiDose

(ONDERFLAP)

6 voorgevulde pennen

RebiDose

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.

- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Uw arts heeft u een lagere dosis voorgeschreven van 22 microgram (6 miljoen IE), driemaal per week toegediend. Deze lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).

De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif spuiten gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. De injectie kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Leest u de navolgende aanwijzingen aandachtig door om Rebif toe te kunnen dienen.

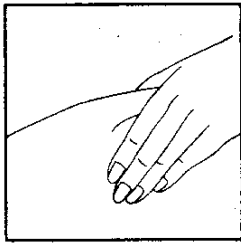
Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

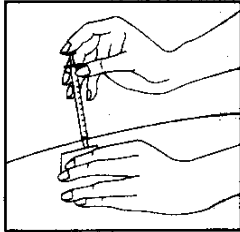
Hoe Rebif te injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Houd de spuit vast als een potlood of werppijltje. Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif spuit uit de verpakking.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Knijp de huid rond de gekozen plek voorzichtig samen (om deze wat op te tillen).
- Laat uw pols rusten op de huid vlak bij de injectieplaats en prik de naald onder een rechte hoek direct met een snelle en stevige beweging in de huid.



- Spuit nu de oplossing langzaam en gelijkmatig in door de plunjer langzaam naar beneden te drukken tot de spuit leeg is.
- Houd een doekje op de injectieplaats. Trek de naald terug uit de huid.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Gooi alle gebruikte materialen weg: zodra u klaar bent met de injectie gooit u de spuit weg in de daartoe bestemde container.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk,

verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.

- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multiple sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps (frequentie onbekend)**: Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multiple sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a. Elke spuit bevat 22 microgram, overeenkomend met 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon-bèta-1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3, 12 en 36 voorgevulde spuiten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multiple sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Patiënten met multipale sclerose

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).

De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif spuiten gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. De injectie kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Leest u de navolgende aanwijzingen aandachtig door om Rebif toe te kunnen dienen.

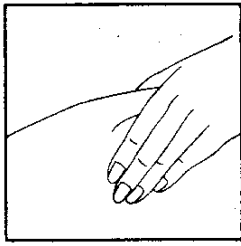
Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

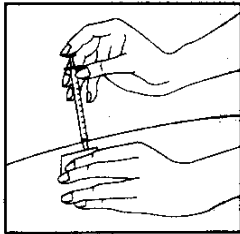
Hoe Rebif te injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Houd de spuit vast als een potlood of werppijltje. Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt. N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif spuit uit de verpakking.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Knijp de huid rond de gekozen plek voorzichtig samen (om deze wat op te tillen).
- Laat uw pols rusten op de huid vlak bij de injectieplaats en prik de naald onder een rechte hoek direct met een snelle en stevige beweging in de huid.



- Spuit nu de oplossing langzaam en gelijkmatig in door de plunjer langzaam naar beneden te drukken tot de spuit leeg is.
- Houd een doekje op de injectieplaats. Trek de naald terug uit de huid.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Gooi alle gebruikte materialen weg: zodra u klaar bent met de injectie gooit u de spuit weg in de daartoe bestemde container.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk,

verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.

- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multiple sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloedingstoringen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps (frequentie onbekend)**: Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multiple sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a. Elke spuit bevat, 44 microgram overeenkomend met 12 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon-bèta-1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3, 12 en 36 voorgevulde spuiten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Interferon- β -1a

Startverpakking

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multiple sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en

vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 1,0 mg benzylalcohol per dosis van 0,2 ml en 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Beginnen met de behandeling

De behandeling wordt ingesteld door de dosis over een periode van 4 weken geleidelijk te verhogen (een zogenaamde ‘titratie van de dosis’). Om sommige bijwerkingen te verminderen, wordt aanbevolen om:

- gedurende week 1 en 2 Rebif 8,8 microgram driemaal per week toe te dienen
- gedurende week 3 en 4 Rebif 22 microgram driemaal per week toe te dienen.

Vanaf de 5^e week, nadat u de startperiode voltooid heeft, volgt u het gebruikelijke doseringsschema dat uw arts u heeft voorgeschreven.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten met multiple sclerose die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur ’s avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).

De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif spuiten gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. De injectie kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Leest u de navolgende aanwijzingen aandachtig door om Rebif toe te kunnen dienen.

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

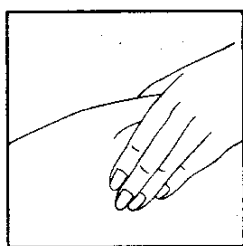
Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Hoe Rebif te injecteren

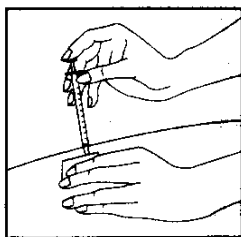


- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Houd de spuit vast als een potlood of werppijltje. Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif spuit uit de verpakking.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Knijp de huid rond de gekozen plek voorzichtig samen (om deze wat op te tillen).
- Laat uw pols rusten op de huid vlak bij de injectieplaats en prik de naald onder een rechte hoek direct met een snelle en stevige beweging in de huid.



- Spuit nu de oplossing langzaam en gelijkmatig in door de plunjer langzaam naar beneden te drukken tot de spuit leeg is.
- Houd een doekje op de injectieplaats. Trek de naald terug uit de huid.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Gooi alle gebruikte materialen weg; zodra u klaar bent met de injectie gooit u de spuit weg in de daartoe bestemde container.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaftbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloedingstoringen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen

verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).

- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloedingstoringen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwellend, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a.
 - Elke 8,8 microgram spuit bevat 8,8 microgram interferon-bèta-1a (2,4 miljoen IE).
 - Elke 22 microgram spuit bevat 22 microgram interferon-bèta-1a (6 miljoen IE).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif 8,8 microgram is een oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,2 ml oplossing.

Rebif 22 microgram is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is een heldere tot opalescente oplossing.

Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram worden geleverd in een startverpakking welke is bedoeld voor gebruik gedurende de eerste 4 weken van behandeling, gedurende welke de geleidelijk toenemende dosis Rebif wordt aanbevolen.

De startverpakking voor 1 maand bevat zes Rebif 8,8 microgram voorgevulde spuiten en zes Rebif 22 microgram voorgevulde spuiten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 22 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon Interferon-bèta-1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon-bèta dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.

- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is voor meervoudig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Uw arts heeft u een lagere dosis voorgeschreven van 22 microgram (6 miljoen IE), driemaal per week toegediend. Deze lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif patronen met uw apparaat gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat.
- De volledige gebruikershandleiding wordt bij uw apparaat geleverd. U moet deze instructies nauwgezet volgen.
- Hieronder worden in het kort instructies gegeven voor het gebruik van Rebif patronen.

Vóór u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif patroon uit de verpakking.
- Controleer (net nadat u de patroon uit de koelkast hebt genomen) of de patroon niet per ongeluk bevroren is in de verpakking of in het apparaat. U mag een oplossing alleen gebruiken wanneer deze helder tot melkwit is, geen deeltjes bevat en geen tekenen van bederf vertoont.
- Volg de instructies in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) die bij uw apparaat hoort om de patroon in het apparaat te steken en de injectie toe te dienen.

Waar moet u Rebif injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Veeg vóór het injecteren de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. Als er nog een

beetje alcohol op uw huid is achtergebleven, kan dit een prikkend gevoel geven.

Hoe moet u Rebif injecteren

- Uw arts zal u vertellen hoe u de juiste dosis van 22 microgram kunt kiezen. Lees ook de instructies in de handleiding die u bij uw apparaat (RebiSmart) hebt gekregen.

<i>RebiSmart</i>	• Zorg ervoor dat de op het scherm van het apparaat getoonde dosis overeenkomt met de voorgeschreven dosis van 22 microgram voordat u de injectie toedient. • Plaats RebiSmart in een rechte hoek (90°) op de huid. • Druk op de injectieknop. Tijdens het injecteren knippert de knop. • Wacht tot het licht uitgaat. Dit betekent dat de injectie volledig toegediend is. • Verwijder RebiSmart van de injectieplaats.
------------------	--

Na de injectie van Rebif met RebiSmart

- Verwijder de naald en gooi die weg volgens de gebruikershandleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Bewaar uw apparaat met een patroon Rebif erin volgens de aanwijzingen in rubriek 5 "Hoe bewaart u Rebif".

Als u nog vragen hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of

flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).

- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multiple sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps (frequentie onbekend)**: Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multiple sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloedingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de

- longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

Het apparaat (RebiSmart) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bewaardoos bewaard worden in een koelkast (2°C – 8°C). Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing in de patroon niet meer helder en kleurloos is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke patroon bevat 66 microgram, overeenkomend met 18 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voorgevulde patroon (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing. Verpakkingen met 4 of 12 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Het apparaat wordt apart geleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 44 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon Interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multiple sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is voor meervoudig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Patiënten met multipele sclerose

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif patronen met uw apparaat gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat.
- De volledige gebruikershandleiding wordt bij uw apparaat geleverd. U moet deze instructies nauwgezet volgen.
- Hieronder worden in het kort instructies gegeven voor het gebruik van Rebif patronen.

Vóór u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif patroon uit de verpakking.
- Controleer (net nadat u de patroon uit de koelkast hebt genomen) of de patroon niet per ongeluk bevroren is in de verpakking of in het apparaat. U mag een oplossing alleen gebruiken wanneer deze helder tot melkwit is, geen deeltjes bevat en geen tekenen van bederf vertoont.
- Volg de instructies in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) die bij uw apparaat hoort om de patroon in het apparaat te steken en de injectie toe te dienen.

Waar moet u Rebif injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Veeg vóór het injecteren de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. Als er nog een beetje alcohol op uw huid is achtergebleven, kan dit een prikkend gevoel geven.

Hoe moet u Rebif injecteren

- Uw arts zal u vertellen hoe u de juiste dosis van 44 microgram kunt kiezen. Lees ook de instructies in de handleiding die u bij uw apparaat (RebiSmart) hebt gekregen.

<i>RebiSmart</i>	• Zorg ervoor dat de op het scherm van het apparaat getoonde dosis overeenkomt met de voorgeschreven dosis van 44 microgram voordat u de injectie toedient. • Plaats RebiSmart in een rechte hoek (90°) op de huid. • Druk op de injectieknop. Tijdens het injecteren knippert de knop. • Wacht tot het licht uitgaat. Dit betekent dat de injectie volledig toegediend is. • Verwijder RebiSmart van de injectieplaats.
------------------	--

Na de injectie van Rebif met RebiSmart

- Verwijder de naald en gooi die weg volgens de gebruikershandleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Bewaar uw apparaat met een patroon Rebif erin volgens de aanwijzingen in rubriek 5 "Hoe bewaart u Rebif".

Als u nog vragen hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaftbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloedingstoringen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen

verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).

- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multiële sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeervaa (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloedingstoringen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

Het apparaat (RebiSmart) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bewaardoos bewaard worden in een koelkast (2°C – 8°C). Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing in de patroon niet meer helder en kleurloos is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a. Elke patroon bevat 132 microgram overeenkomend met 36 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon-bèta-1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voorgevulde patroon (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing. Verpakkingen met 4 of 12 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Het apparaat wordt apart geleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 8,8 microgram/0,1 ml oplossing voor injectie in een patroon

Rebif 22 microgram/0,25 ml oplossing voor injectie in een patroon

Interferon- β -1a

Startverpakking

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multiple sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en

vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit middel bevat 0,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,1 ml en 1,25 mg benzylalcohol per dosis van 0,25 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspings’-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is voor meervoudig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Beginnen met de behandeling

In de beginfase van de behandeling wordt de dosis in een periode van 4 weken geleidelijk verhoogd (een zogenaamde ‘titratie van de dosis’) om sommige bijwerkingen te verminderen, waarbij de volgende aanbevelingen gelden:

- Gedurende week 1 en 2 wordt Rebif 8,8 microgram driemaal per week toegediend.
- Gedurende week 3 en 4 wordt Rebif 22 microgram driemaal per week toegediend.

Vanaf de 5^e week, nadat u de startperiode voltooid heeft, volgt u het gebruikelijke doseringsschema dat uw arts u heeft voorgeschreven.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten met multipale sclerose die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif patronen met uw apparaat gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- De startverpakking bevat twee identieke patronen met Rebif. Het maakt niet uit met welke patroon u uw behandeling begint.
- De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat.
- De volledige gebruikershandleiding wordt bij uw apparaat geleverd. U moet deze instructies nauwgezet volgen.
- Hieronder worden in het kort instructies gegeven voor het gebruik van Rebif patronen.

Vóór u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif patroon uit de verpakking.

- Controleer (net nadat u de patroon uit de koelkast hebt genomen) of de patroon niet per ongeluk bevroren is in de verpakking of in het apparaat. U mag een oplossing alleen gebruiken wanneer deze helder tot melkwit is, geen deeltjes bevat en geen tekenen van bederf vertoont.
- Volg de instructies in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) die bij uw apparaat hoort om de patroon in het apparaat te steken en de injectie toe te dienen.

Waar moet u Rebif injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Veeg vóór het injecteren de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. Als er nog een beetje alcohol op uw huid is achtergebleven, kan dit een prikkend gevoel geven.

Hoe moet u Rebif injecteren

- Uw arts zal u vertellen hoe u de juiste dosis kunt kiezen. Lees ook de instructies in de handleiding die u bij uw apparaat (RebiSmart) hebt gekregen.

<i>RebiSmart</i>	• RebiSmart is geprogrammeerd om u door het hele startproces te leiden. Het apparaat verhoogt de dosis automatisch in de instellingsperiode. Het vertelt u ook wanneer u de patroon moet verwisselen. • U of uw arts moet de voorgeschreven dosis instellen via het menu van RebiSmart, zodat uw dosis correct wordt geregistreerd • Om het “start/titratie”-menu te activeren, moet u of uw arts eerst 44 microgram kiezen, daarna “initiation/titration” (start/titratie), kies “on” (aan) en bevestig “initiation/titration on” (start/titratie aan) door op “ok” te drukken. • Het apparaat zorgt ervoor dat: – Gedurende week 1 en 2 Rebif 8,8 microgram driemaal per week wordt toegediend. – Gedurende week 3 en 4 Rebif 22 microgram driemaal per week wordt toegediend. – Vanaf week 5 schakelt RebiSmart automatisch over naar het gebruikelijke doseringsschema. • Plaats RebiSmart in een rechte hoek (90°) op de huid. • Druk op de injectieknop. Tijdens het injecteren knippert de knop. • Wacht tot het licht uitgaat. Dit betekent dat de injectie volledig toegediend is. • Verwijder RebiSmart van de injectieplaats.
------------------	--

Na de injectie van Rebif met RebiSmart

- Verwijder de naald en gooi die weg volgens de gebruikershandleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Bewaar uw apparaat met een patroon Rebif erin volgens de aanwijzingen in rubriek 5 "Hoe bewaart u Rebif".

Als u nog vragen hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheids-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaafbraak komen *zeer vaak* voor.

Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af. Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).

Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.

Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.

- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk. Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvlies-aandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

Het apparaat (RebiSmart) met een gevulde patroon met Rebif moet in de bewaardoos bewaard worden in een koelkast (2°C – 8°C). Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing in de patroon niet meer helder en kleurloos is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a. Elke patroon bevat 132 microgram overeenkomend met 36 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon-bèta-1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vorgevulde patroon (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing. Verpakkingen met 2 patronen.

De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Het apparaat wordt apart geleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Interferon-bèta-1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon-bèta dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.

- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Uw arts heeft u een lagere dosis voorgeschreven van 22 microgram (6 miljoen IE), driemaal per week toegediend. Deze lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan) door middel van een voorgevulde pen, genaamd “RebiDose”.
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig.
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif voorgevulde pen gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- Wanneer u dit doet, lees en volg dan zorgvuldig de “*RebiDose gebruiksaanwijzing*”, welke apart in het boekje beschikbaar is.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloedingstoringen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).

- Een **schildklierafwijking** komt soms voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipele sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a. Elke voorgevulde pen bevat 22 microgram, overeenkomend met 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon-bèta-1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3 en 12 voorgevulde pennen (RebiDose). Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose gebruiksaanwijzing

HOE REBIF VOORGEVULDE PEN (RebiDose) TE GEBRUIKEN

- Deze rubriek vertelt u hoe de RebiDose te gebruiken.
- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan).
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig,
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de RebiDose gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. Als u vragen hebt over hoe u de injectie moet toedienen, vraag dan hulp aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Lees alle navolgende aanwijzingen aandachtig door voordat u de RebiDose gebruikt.**

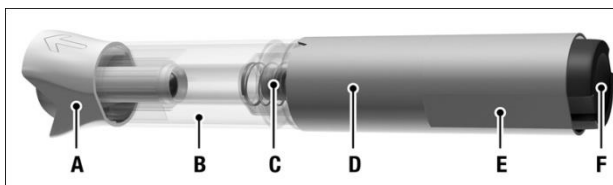
Benodigdheden

Om bij u zelf een injectie te kunnen toedienen, hebt u het volgende nodig:

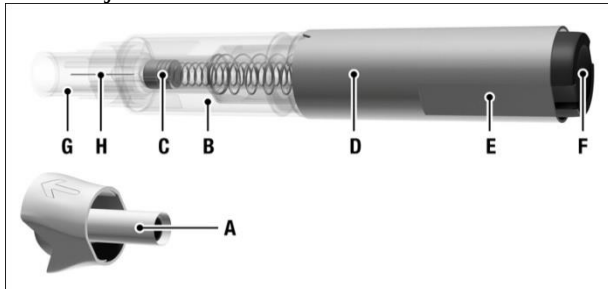
- een nieuwe RebiDose en
- alcoholdoekjes of gelijksoortige doekjes.
- een droog watje of gaasje

Hieronder vindt u een afbeelding van de RebiDose.

Vóór de injectie



Na de injectie

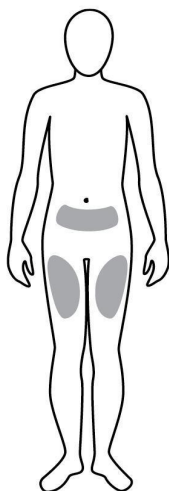


- A. Dop
- B. Transparant venster
- C. Plunjer
- D. Etiket
- E. Penbasis
- F. Knop
- G. Veiligheidsbescherming
- H. Naald

Voordat u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de RebiDose uit de verpakking.
- Controleer in het transparante venster hoe RebiDose er uitziet. Het moet een heldere tot opaalachtige oplossing zijn, zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf. Als er deeltjes zijn of andere zichtbare tekenen van bederf, gebruik de oplossing dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.
- Controleer de vervaldatum op het etiket van de RebiDose of op de buitenverpakking (aangeduid met "EXP"). Gebruik de RebiDose niet als de vervaldatum verstreken is.

Waar te injecteren met de RebiDose



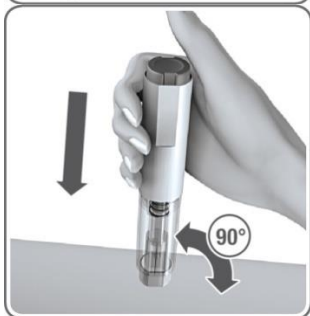
- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik).
- Houd bij waar u hebt gespoten en wissel steeds van injectieplaats, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Dit is om het risico op huidbeschadiging (necrose) te minimaliseren.
- N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

Hoe te injecteren met de RebiDose

- Verwijder de dop pas **net vóór** u de injectie gaat toedienen.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Houd de RebiDose bij de penbasis vast en gebruik uw andere hand om de dop te verwijderen.



- Houd de RebiDose in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats. Duw de pen tegen uw huid tot u weerstand voelt. Hierdoor wordt de knop ontgrendeld.



- Blijf goed op de huid drukken en druk met uw duim op de knop. U hoort een klik die erop wijst dat de injectie start; de plunjer zal nu in beweging komen. Blijf de RebiDose gedurende ten minste 10 seconden tegen de huid drukken zodat het geneesmiddel volledig wordt geïnjecteerd. Als de injectie is gestart, hoeft u de knop niet meer met uw duim naar beneden te drukken.



- Verwijder de RebiDose van de injectieplaats. De veiligheidsbescherming omhult automatisch de naald en vergrendelt die zodat u beschermd bent tegen de naald.

Na de injectie



- Kijk door het transparante venster om zeker te zijn dat de plunjer zich naar beneden heeft verplaatst, zoals aangeduid op de afbeelding.
- Controleer visueel of er geen vloeistof is achtergebleven. Als er nog vloeistof is achtergebleven, is niet alles van het geneesmiddel geïnjecteerd en moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen voor hulp.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte RebiDose, omdat de naald nu bedekt is door de veiligheidsbescherming. **Steek uw vingers niet in de veiligheidsbescherming.**
- De RebiDose is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag **nooit** opnieuw worden gebruikt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, gooit u direct de RebiDose weg. Vraag uw arts of apotheker hoe u veilig de RebiDose kunt afvoeren.

Indien u verder nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multiple sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Patiënten met multipale sclerose

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan) door middel van een voorgevulde pen, genaamd “RebiDose”.
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig.
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif voorgevulde pen gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- Wanneer u dit doet, lees en volg dan zorgvuldig de “*RebiDose gebruiksaanwijzing*”, welke apart in het boekje beschikbaar is.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaftbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloedingstoringen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen

verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).

- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multiële sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloedingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwellend, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a. Elke voorgevulde pen bevat, 44 microgram overeenkomend met 12 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon-bèta-1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3 en 12 voorgevulde pennen (RebiDose). Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose gebruiksaanwijzing

HOE REBIF VOORGEVULDE PEN (RebiDose) TE GEBRUIKEN

- Deze rubriek vertelt u hoe de RebiDose te gebruiken.
- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan).
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig,
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de RebiDose gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. Als u vragen hebt over hoe u de injectie moet toedienen, vraag dan hulp aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Lees alle navolgende aanwijzingen aandachtig door voordat u de RebiDose gebruikt.**

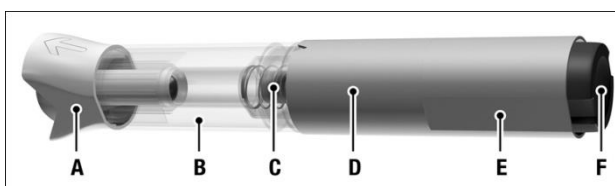
Benodigdheden

Om bij u zelf een injectie te kunnen toedienen, hebt u het volgende nodig:

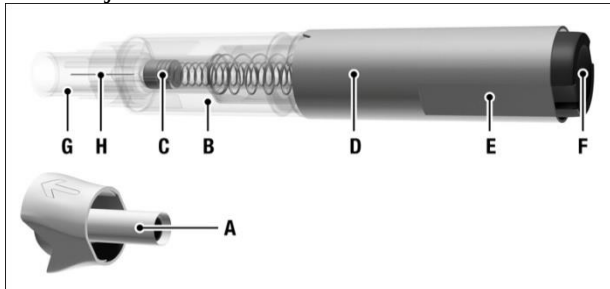
- een nieuwe RebiDose en
- alcoholdoekjes of gelijksoortige doekjes.
- een droog watje of gaasje

Hieronder vindt u een afbeelding van de RebiDose.

Vóór de injectie



Na de injectie

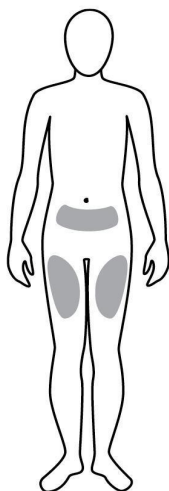


- A. Dop
- B. Transparant venster
- C. Plunjer
- D. Etiket
- E. Penbasis
- F. Knop
- G. Veiligheidsbescherming
- H. Naald

Voordat u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de RebiDose uit de verpakking.
- Controleer in het transparante venster hoe RebiDose er uitziet. Het moet een heldere tot opaalachtige oplossing zijn, zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf. Als er deeltjes zijn of andere zichtbare tekenen van bederf, gebruik de oplossing dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.
- Controleer de vervaldatum op het etiket van de RebiDose of op de buitenverpakking (aangeduid met "EXP"). Gebruik de RebiDose niet als de vervaldatum verstreken is.

Waar te injecteren met de RebiDose



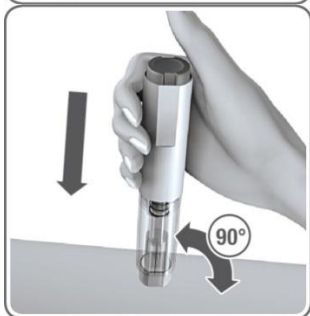
- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik).
- Houd bij waar u hebt gespoten en wissel steeds van injectieplaats, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Dit is om het risico op huidbeschadiging (necrose) te minimaliseren.
- N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

Hoe te injecteren met de RebiDose

- Verwijder de dop pas **net vóór** u de injectie gaat toedienen.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Houd de RebiDose bij de penbasis vast en gebruik uw andere hand om de dop te verwijderen.



- Houd de RebiDose in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats. Duw de pen tegen uw huid tot u weerstand voelt. Hierdoor wordt de knop ontgrendeld.



- Blijf goed op de huid drukken en druk met uw duim op de knop. U hoort een klik die erop wijst dat de injectie start; de plunjer zal nu in beweging komen. Blijf de RebiDose gedurende ten minste 10 seconden tegen de huid drukken zodat het geneesmiddel volledig wordt geïnjecteerd. Als de injectie is gestart, hoeft u de knop niet meer met uw duim naar beneden te drukken.



- Verwijder de RebiDose van de injectieplaats. De veiligheidsbescherming omhult automatisch de naald en vergrendelt die zodat u beschermd bent tegen de naald.

Na de injectie



- Kijk door het transparante venster om zeker te zijn dat de plunjer zich naar beneden heeft verplaatst, zoals aangeduid op de afbeelding.
- Controleer visueel of er geen vloeistof is achtergebleven. Als er nog vloeistof is achtergebleven, is niet alles van het geneesmiddel geïnjecteerd en moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen voor hulp.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte RebiDose, omdat de naald nu bedekt is door de veiligheidsbescherming. **Steek uw vingers niet in de veiligheidsbescherming.**
- De RebiDose is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag **nooit** opnieuw worden gebruikt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, gooit u direct de RebiDose weg. Vraag uw arts of apotheker hoe u veilig de RebiDose kunt afvoeren.

Indien u verder nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon- β -1a

Startverpakking

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multiple sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multiple sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en

vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat natrium en benzylalcohol

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 1,0 mg benzylalcohol per dosis van 0,2 ml en 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Beginnen met de behandeling

De behandeling wordt ingesteld door de dosis over een periode van 4 weken geleidelijk te verhogen (een zogenaamde ‘titratie van de dosis’). Om sommige bijwerkingen te verminderen, wordt aanbevolen om:

- gedurende week 1 en 2 Rebif 8,8 microgram driemaal per week toe te dienen
- gedurende week 3 en 4 Rebif 22 microgram driemaal per week toe te dienen.

Vanaf de 5^e week, nadat u de startperiode voltooid heeft, volgt u het gebruikelijke doseringsschema.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten met multipale sclerose die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan) door middel van een voorgevulde pen, genaamd “RebiDose”.
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig.
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif voorgevulde pen gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- Wanneer u dit doet, lees en volg dan zorgvuldig de “*RebiDose gebruiksaanwijzing*”, welke apart in het boekje beschikbaar is.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen treffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidaafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.

- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk. Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schilddklierafwijking** komt *soms* voor. De schilddklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schilddklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvlies-aandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstortingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.

- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie niet bekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.
- Ontsteking van het vetweefsel onder de huid (panniculitis), waardoor de huid hard kan aanvoelen en er mogelijk pijnlijke, rode bultjes of vlekken ontstaan.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon-bèta-1a.
 - Elke 8,8 microgram voorgevulde pen bevat 8,8 microgram interferon-bèta-1a (2,4 miljoen IE).
 - Elke 22 microgram voorgevulde pen bevat 22 microgram interferon-bèta-1a (6 miljoen IE).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif 8,8 microgram is een oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,2 ml oplossing.

Rebif 22 microgram is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is een heldere tot opalescente oplossing.

Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram worden geleverd in een startverpakking welke is bedoeld voor gebruik gedurende de eerste 4 weken van behandeling, gedurende welke de geleidelijk toenemende dosis Rebif wordt aanbevolen.

De startverpakking voor 1 maand bevat zes Rebif 8,8 microgram voorgevulde pennen en zes Rebif 22 microgram voorgevulde pennen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose gebruiksaanwijzing

HOE REBIF VOORGEVULDE PEN (RebiDose) TE GEBRUIKEN

- Deze rubriek vertelt u hoe de RebiDose te gebruiken.
- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan).
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig,
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de RebiDose gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. Als u vragen hebt over hoe u de injectie moet toedienen, vraag dan hulp aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Lees alle navolgende aanwijzingen aandachtig door voordat u de RebiDose gebruikt.**

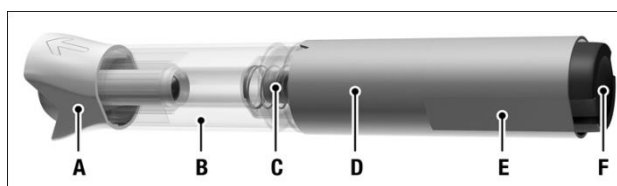
Benodigdheden

Om bij u zelf een injectie te kunnen toedienen, hebt u het volgende nodig:

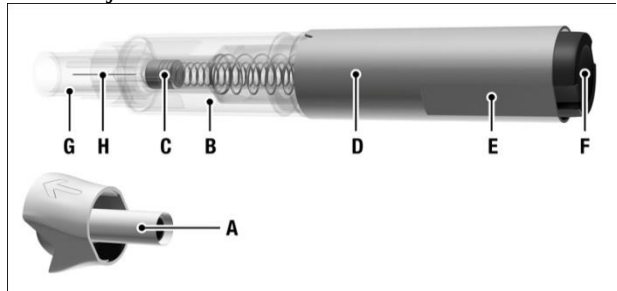
- een nieuwe RebiDose en
- alcoholdoekjes of gelijksoortige doekjes.
- een droog watje of gaasje

Hieronder vindt u een afbeelding van de RebiDose.

Vóór de injectie



Na de injectie

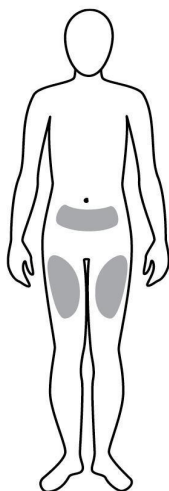


- A. Dop
- B. Transparant venster
- C. Plunjer
- D. Etiket
- E. Penbasis
- F. Knop
- G. Veiligheidsbescherming
- H. Naald

Voordat u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de RebiDose uit de verpakking.
- Controleer in het transparante venster hoe RebiDose er uitziet. Het moet een heldere tot opaalachtige oplossing zijn, zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf. Als er deeltjes zijn of andere zichtbare tekenen van bederf, gebruik de oplossing dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.
- Controleer de vervaldatum op het etiket van de RebiDose of op de buitenverpakking (aangeduid met "EXP"). Gebruik de RebiDose niet als de vervaldatum verstreken is.

Waar te injecteren met de RebiDose



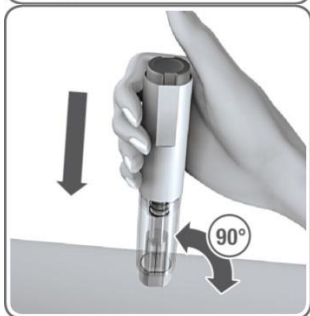
- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik).
- Houd bij waar u hebt gespoten en wissel steeds van injectieplaats, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Dit is om het risico op huidbeschadiging (necrose) te minimaliseren.
- N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

Hoe te injecteren met de RebiDose

- Verwijder de dop pas **net vóór** u de injectie gaat toedienen.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Houd de RebiDose bij de penbasis vast en gebruik uw andere hand om de dop te verwijderen.



- Houd de RebiDose in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats. Duw de pen tegen uw huid tot u weerstand voelt. Hierdoor wordt de knop ontgrendeld.

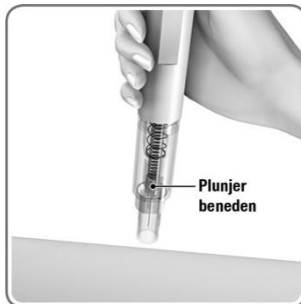


- Blijf goed op de huid drukken en druk met uw duim op de knop. U hoort een klik die erop wijst dat de injectie start; de plunjer zal nu in beweging komen. Blijf de RebiDose gedurende ten minste 10 seconden tegen de huid drukken zodat het geneesmiddel volledig wordt geïnjecteerd. Als de injectie is gestart, hoeft u de knop niet meer met uw duim naar beneden te drukken.



- Verwijder de RebiDose van de injectieplaats. De veiligheidsbescherming omhult automatisch de naald en vergrendelt die zodat u beschermd bent tegen de naald.

Na de injectie



- Kijk door het transparante venster om zeker te zijn dat de plunjer zich naar beneden heeft verplaatst, zoals aangeduid op de afbeelding.
- Controleer visueel of er geen vloeistof is achtergebleven. Als er nog vloeistof is achtergebleven, is niet alles van het geneesmiddel geïnjecteerd en moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen voor hulp.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte RebiDose, omdat de naald nu bedekt is door de veiligheidsbescherming. **Steek uw vingers niet in de veiligheidsbescherming.**
- De RebiDose is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag **nooit** opnieuw worden gebruikt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, gooit u direct de RebiDose weg. Vraag uw arts of apotheker hoe u veilig de RebiDose kunt afvoeren.

Indien u verder nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in