**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte (0,5 ml) inneholder 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a**.

* Millioner internasjonale enheter, målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som er kalibrert mot den gjeldende internasjonale NIH-standarden (GB-23-902-531).
** Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 2,5 mg benzylalkohol per 0,5 ml dose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar til opaliserende oppløsning, med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet 250 til 450 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Rebif er indisert for behandling av pasienter med relapserende multippel sklerose. I kliniske studier ble dette vist ved to eller flere akutte eksaserbasjoner i løpet av de to siste årene (se avsnitt 5.1).

Det er ikke vist effekt hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke er attakkpreget (se pkt 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Rebif er tilgjengelig i to styrker: 22 mikrogram og 44 mikrogram.

For pasienter som starter behandling med Rebif, finnes pakninger med Rebif 22 mikrogram og Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som muliggjør automatisk dosetitrering spesialtilpasset pasientens behov i den første behandlingsmåneden.

Dosering

Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlende spesialists vurdering ikke tolererer høyere dose.

Ved oppstart av behandlingen anbefales det å foreta en gradvis opptrapping av dosen slik at man utvikler toleranse og dermed reduserer bivirkningene.

*Pediatrisk populasjon*
Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlet imidlertid inn sikkerhetsdata på Rebif fra medisinske registreringer hos barn (n=52) og ungdom (n=255). Resultatene fra denne studien antyder at sikkerhetsprofilen for barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Rebif hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Rebif bør ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Rebif administreres ved subkutan injeksjon. For å redusere de influensalignende symptomene som er forbundet med administrasjon av Rebif, kan et analgetikum med antipyretisk effekt gis både før og inntil 24 timer etter hver injeksjon.

På nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lang tid behandlingen bør vare. Sikkerhet og effekt er ikke vist gjennom studier på mer enn 4 år. Det anbefales at pasienten evalueres i det minste hvert annet år i den første 4-årsperioden, for så å vurdere på individuell basis om behandlingen skal fortsette.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig depresjon og/eller suicidale tanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingstart bør pasienten informeres om de hyppigste bivirkningene som oppstår i forbindelse med interferon beta-behandling, slik som influensalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomene er mest uttalt i starten og avtar i frekvens og alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå noen uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies) og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

Depresjon og suicidale tanker

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt eller har depressive lidelser, og særlig hos de med tidligere suicidale tanker (se pkt. 4.3).
Depresjon og suicidale tanker kan opptre i økt grad hos pasienter med multippel sklerose samt ved behandling med interferon. Pasienter som behandles med Rebif bør rådes til å straks ta kontakt med legen dersom vedkommende merker depressive symptomer og/eller suicidale tanker. Pasienter som viser tegn på depresjon skal følges nøye under behandlingen med Rebif og få nødvendig behandling for sin depresjon. I slike tilfeller bør seponering av Rebif vurderes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfall

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt krampeanfall og til dem som behandles med antiepileptika, spesielt dersom epilepsien ikke er tilfredsstillende kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesykdommer

Pasienter som lider av hjertesykdommer, som angina pectoris, hjertesvikt eller arytmi, bør følges nøye for å avdekke en eventuell forverring av den kliniske tilstanden i forbindelse med oppstart av behandlingen. Influensalignende symptomer, som er assosiert med interferon beta-1a-behandling, kan innebære en ekstra belastning hos pasienter med hjertesykdom.

Nekrose på injeksjonsstedet

Pasienter som bruker Rebif kan få nekrose på injeksjonsstedet. (se pkt. 4.8.). For å redusere risikoen for dette bør en anbefale pasienten å:

- bruke en aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonsstedet hver gang

En bør foreta en regelmessig gjennomgang av injeksjonsmetoden med pasienter som foretar injeksjonene selv og da spesielt med dem som har hatt reaksjoner.

Dersom pasienten får sprekker i huden og hovner opp eller om injeksjonsstedet begynner å væske, skal pasienten straks kontakte lege før behandlingen fortsetter. Dersom pasienten har flere lesjoner i huden, bør behandlingen avbrytes inntil skaden er blitt tilhelet. Pasienter med en enkelt hudskade kan fortsette, under forutsetning av at nekrosen ikke er for omfattende.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske utprøvinger med Rebif var asymptomatisk økning av hepatiske transaminaser (særlig alaninaminotransferase (ALAT)) vanlig. 1-3 % av pasientene fikk en økning av hepatiske transaminaser til over 5 ganger øvre normalgrense. Ved fravær av kliniske symptomer, skal serumnivåene av ALAT følges fra før start av behandlingen, ved 1, 3 og 6 måneder under behandlingen og deretter regelmessig. Dosereduksjon bør overveies hvis ALAT stiger over 5 ganger øvre normalgrense, og gradvis økes igjen når enzymnivået normaliseres. Behandling med Rebif bør innledes med forsiktighet hos pasienter som har hatt signifikant leversykdom, kliniske tegn på aktiv leversykdom, alkoholmisbruk eller forhøyet serum ALAT (>2,5 ganger øvre normalgrense). Behandling med Rebif skal stoppes hvis ikterus eller andre kliniske symptomer på nedsatt leverfunksjon oppstår.

Liksom andre interferon beta kan Rebif forårsake alvorlige leverskader, inklusiv akutt leversvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av alvorlig leverskade oppsto i løpet av de seks første månedene av behandlingen. Mekanismen for den sjeldne bivirkningen symptomatisk leverdysfunksjon er ikke kjent. Ingen spesifikke risikofaktorer er identifisert.

Sykdommer i nyre og urinveier

*Nefrotisk syndrom*

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Rebif bør vurderes.

Unormale laboratorieverdier

Det kan oppstå unormale laboratorieverdier ved bruk av interferoner. Foruten vanlige laboratorieprøver for kontroll av pasienter med MS, anbefales kontroll av leverenzymer og måling av Hb med differensialtelling og blodplatetelling med jevnlige intervaller (1, 3 og 6 måneder) etter oppstart av behandling med Rebif, og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Pasienter som behandles med Rebif, kan utvikle nye eller forverrede sykdomstilstander i skjoldbruskkjertelen. Derfor anbefales det å foreta kontroll av skjoldbruskkjertelen før oppstart av behandlingen samt hver 6.-12. måned dersom det foreligger en sykdomstilstand. Hvis resultatet er normalt før behandlingen starter, er rutinekontroll ikke nødvendig men bør utføres hvis det oppstår kliniske tegn på nedsatt funksjon hos skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- eller leversvikt samt alvorlig benmargssuppresjon

Forsiktighet og nøye kontroll bør iakttas hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt samt ved alvorlig benmargssuppresjon.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a kan utvikles under behandlingen. Den eksakte forekomsten av antistoffer er ennå ukjent. Kliniske data antyder at ca. 24 % av pasientene utvikler vedvarende antistoffer mot interferon beta-1a i løpet av de første 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram. Forekomst av antistoffer har vist seg å redusere den farmakodynamiske responsen på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Den kliniske betydningen av antistoffene er ikke fullt klarlagt, men de kan være forbundet med nedsatt effekt både klinisk og målt ved MRI. Hos pasienter som svarer dårlig på behandlingen med Rebif og som samtidig har utviklet nøytraliserende antistoffer, bør behandlende lege vurdere nytten av fortsatt terapi.

Bruken av ulike analysemetoder for å påvise antistoffer samt ulike definisjoner for positivt antistoffsvar begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten mellom ulike preparater.

Andre former for multippel sklerose

Det er bare begrensede data om sikkerhet og effekt hos sengeliggende pasienter med multippel sklerose. Bruken av Rebif har foreløpig ikke blitt testet hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose, og Rebif skal derfor ikke brukes på disse pasientene.

Hjelpestoffer

*Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

*Benzylalkohol*

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Barn under 3 år skal overvåkes for pusteproblemer.

Opplys pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen av hjelpestoffet bezylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med interferon beta-1a hos mennesker.

Interferoner er vist å redusere aktiviteten til hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos både mennesker og dyr. En bør derfor utvise forsiktighet når en bruker Rebif i kombinasjon med preparater som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450 systemet for clearence, f.eks antiepileptika og visse antidepressiva.

Rebifs interaksjon med kortikosterioder eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) er ikke systematisk undersøkt. Kliniske studier viser at pasienter med multippel sklerose som får Rebif kan bruke kortikosteroider eller ACTH i forbindelse med akutte forverringer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra register og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering av interferon beta før unnfangelse eller eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Data ble samlet inn da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandlingen ble sannsynligvis avbrutt når graviditeten ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er derfor svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra dataene som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Rebif under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker, er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Rebif kan brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av Rebif vedrørende fertilitet er ikke undersøkt.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i sentralnervesystemet i forbindelse med behandling med interferon beta (f.eks svimmelhet) kan ha innvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Influensalignende syndrom er den vanligste bivirkningen forbundet med behandling med Rebif. Influensalignende symptomer viser seg å være mest fremtredende ved behandlingsstart og frekvensen avtar ved vedvarende behandling. Ca 70 % av pasientene som behandles med Rebif, får influensalignende symptomer typisk for interferon, innen de første 6 månedene etter oppstart av behandlingen. Omtrent 30 % av pasientene får også reaksjoner på injeksjonsstedet, hovedsakelig mild inflammasjon eller rødhet. Asymptomatisk økning av laboratorieparameter for leverfunksjon og reduksjon i antall hvite blodlegemer er også vanlig.

De fleste bivirkninger ved behandling med interferon beta-1a er vanligvis milde og reversible, og responderer bra på dosereduksjon. Ved tilfeller av alvorlige eller varige bivirkninger kan Rebifdosen midlertidig reduseres eller avbrytes, i samråd med legen.

Liste over bivirkninger

De oppførte bivikningene er identifisert i kliniske studier samt fra rapporter etter markedsføring *(en stjerne [*] indikerer bivirkninger som er identifisert under overvåking etter markedsføring)*. Følgende frekvensterminologi gjelder: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Nøytropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi |
| Sjeldne: | Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopen purpura / hemolytisk-uremisk syndrom* (klasseeffekt for interferon beta-preparater, se pkt. 4.4), pancytopeni* |

*Endokrine sykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen oftest forekommende som hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme |

*Forstyrrelser i immunsystemet*

| | |
|---|---|
| Sjeldne: | Anafylaktiske reaksjoner* |

*Sykdommer i lever og galleveier*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Asymptomatisk økning av transaminaser |
| Vanlige: | Alvorlig økning av transaminaser |
| Mindre vanlige: | Hepatitt med eller uten ikterus* |
| Sjeldne: | Leversvikt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt* |

*Psykiatriske lidelser:*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Depresjon, søvnløshet |
| Sjeldne: | Selvmordsforsøk* |

*Nevrologiske sykdommer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Hodepine |
| Mindre vanlige: | Krampeanfall* |
| Frekvens ikke kjent: | Forbigående nevrologiske symptomer (som hypoestesi, muskelkramper, parestesi, vanskeligheter med å gå, skjelettmuskulær stivhet) som kan ligne multippel sklerose eksaserbasjon* |

*Øyesykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Vaskulære sykdommer i retina (eks. retinopati, cotton wool spots (skade på retina), obstruksjon av retinal arterie eller vene)* |

*Karsykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Tromboemboliske hendelser* |

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dyspne* |
| Frekvens ikke kjent: | Pulmonal arteriell hypertensjon* (klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor) |

*Gastrointestinale sykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Diare, oppkast, kvalme |

*Hud- og underhudssykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Kløe, utslett, erytematøst utslett, makulopapuløse utslett, alopeci* |
| Mindre vanlige: | Urtikaria* |
| Sjeldne: | Quinckes ødem (angioødem)*, erythema multiforme*, erythema mulitforme-lignende hudreaksjoner*, Stevens-Johnsons syndrom* |

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Muskelsmerter, leddsmerter |
| Sjeldne: | Legemiddelindusert lupus erythematosus* |

*Sykdommer i nyre og urinveier*

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

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Inflammasjon på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer |
| Vanlige: | Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, stivhet, feber |
| Mindre vanlige: | Nekrose på injeksjonsstedet, indurasjon/hevelse på injeksjonsstedet, abcess på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet*, økt svetting* |
| Sjeldne: | Cellulitt på injeksjonsstedet* |
| Frekvens ikke kjent: | Pannikulitt (oppsto på injeksjonsstedet) |

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En begrenset mengde sikkerhetsdata antyder at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (2 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Klasseeffekter

Behandling med interferoner er assosiert med anorexi, svimmelhet, angst, arytmi, vasodilatasjon og palpitasjon, menoragi og metroragi. En økt dannelse av autoantistoffer kan oppstå ved behandling med interferon beta.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### 4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten innlegges på sykehus til observasjon og eventuelt gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner som har både immunomodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvensen som endogent humant interferon beta. Det fremstilles i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller), og er derfor glykosylert som det naturlige proteinet.

Man ser uttalte farmakodynamiske effekter av Rebif uavhengig av adminstrasjonsform. Etter en enkelt dose ser man i løpet av 24 timer en økt aktivitet av 2-5A syntetase både intracellulært og i serum. I tillegg sees en økt serumkonsentrasjon av beta-2-mikroglobulin og neopterin. Innen to døgn begynner konsentrasjonene å avta. Intramuskulær og subkutan adminstrasjon gir en likeverdig respons. Etter gjentatte doseringer subkutant med samme dose 4 ganger hver 48. time forblir den biologiske responsen forhøyet, men viser ingen tegn til toleranseutvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2', 5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induseres av interferon beta-1a etter subkutane doser administrert til friske frivillige forsøkspersoner. Tid-til-topp-konsentrasjoner etter én enkel subkutan injeksjon var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1 og OAS2-genuttrykk. Topper med tilsvarende høyde og tid ble observert for de fleste markører etter første og sjette administrasjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til Rebif ved multippel sklerose er ikke avklart.

Relapserende/remitterende multippel sklerose

Sikkerhets og effektstudier er gjort på pasienter med relapserende/remitterende multippel sklerose i doser fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE) gitt subkutant tre ganger i uken. Ved godkjent dosering har Rebif 22 mikrogram minsket forekomsten (ca 30 % innen 2 år) og alvorlighetsgraden av kliniske tilbakefall hos pasienter med minst 2 eksaserbasjoner i de to siste årene og med EDSS på 0-5,0 ved oppstart. Andelen pasienter med forverring av funksjonsnedsettelsen, definert ved økning med minst et punkt i EDSS bekreftet tre måneder senere, minsket fra 39 % (placebo) til 30 % (Rebif 22 mikrogram). Etter 4 år ble gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate redusert med 22 % hos pasienter som

ble behandlet med Rebif 22 mikrogram og 29 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe pasienter som ble behandlet med placebo i 2 år og deretter enten Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundær progressiv multippel sklerose

Rebif hadde ingen signifikant effekt på forverring av funksjonsnedsettelsen, men attakkraten ble redusert med ca 30 %, i en 3-årsstudie med pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose, (EDSS 3-6,5) med påvist klinisk progresjon de foregående 2 år, og som ikke hadde hatt relapser de siste 8 ukene. Delte man inn pasientpopulasjonen i 2 subgrupper (de med og de uten attakk under 2-årsperioden før studieinklusjonen), så man ingen effekt på funksjonsnedsettelse hos pasienter uten attakk. Hos pasienter med attakk, ble andelen med forverring av funksjonsnedsettelse ved studieslutt, redusert fra 70 % (placebo) til 57 % (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombinert). Disse resultatene som ble oppnådd i en subgruppe pasienter "a posteriori" bør tolkes med forsiktighet.

Primær progressiv multippel sklerose

Rebif er ennå ikke undersøkt på pasienter med primær progressiv multippel sklerose og bør ikke brukes på disse pasientene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs administrasjon hos friske personer viser interferon beta-1a en meget klar multieksponentiell reduksjon av konsentrasjonen, der serumnivåene er proporsjonale med den gitte dosen. Subkutan og intramuskulær adminstrasjon av Rebif gir en ekvivalent eksponering for interferon beta.

Distribusjon
Maksimumskonsentrasjoner av rebif ble typisk observert etter 8 timer etter gjentatte subkutane injeksjoner på 22 og 44 mikrogram, men dette varierte stort.

Eliminasjon
Etter gjentatte subkutane doser hos friske frivillige økte hoved-PK-parameterne ($AUC_{tau}$ og $C_{max}$) proporsjonalt i forhold til den økte dosen fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerte tilsynelatende halveringstiden er 50 til 60 timer, hvilket er i tråd med akkumuleringen observert etter flere doseringer.

Metabolisme
Interferon beta-1a blir metabolisert og utskilt hovedsakelig via lever og nyrer.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Rebif er ikke blitt undersøkt for karsinogenisitet.

En studie på embryo-/fostertoksisitet hos aper har ikke vist tegn på reproduksjonsskader. En økt risiko for abort er rapportert i dyrestudier med andre interferon alfa og beta. Det foreligger ingen informasjon om effekt av interferon beta-1a på mannlig fertilitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker.

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

18 måneder.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Unngå plassering i nærheten av kjøleelement. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Med tanke på reisevirksomhet, kan pasienten ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml type 1 glassprøyter med kanyle i rustfritt stål. Inneholder 0,5 ml oppløsning.

Rebif 22 mikrogram foreligger i pakninger med 1, 3, 12 eller 36 sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske, oppløsningen i de ferdigfylte sprøytene er ferdig til bruk. Den kan også administreres med en dertil egnet autoinjektor.

Kun til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1998
Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte (0,5 ml) inneholder 44 mikrogram (12 MIE*∗) interferon beta-1a**.

* Millioner internasjonale enheter, målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som er kalibrert mot den gjeldende internasjonale NIH-standarden (GB-23-902-531).
** Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 2,5 mg benzylalkohol per 0,5 ml dose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar til opaliserende oppløsning, med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet 250 til 450 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Rebif er indisert for behandling av

- pasienter med en enkeltstående demyelinerende hendelse med aktiv inflammatorisk prosess, dersom alternative diagnoser er utelukket, og dersom det er fastslått at de har høy risiko for å utvikle klinisk definitiv multippel sklerose (se pkt. 5.1)
- pasienter med relapserende multippel sklerose. I kliniske studier ble dette vist ved to eller flere akutte eksaserbasjoner i løpet av de to siste årene (se avsnitt 5.1).

Det er ikke vist effekt hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke er attakkpreget (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Rebif er tilgjengelig i to styrker: 22 mikrogram og 44 mikrogram.

For pasienter som starter behandling med Rebif, finnes pakninger med Rebif 22 mikrogram og Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som muliggjør automatisk dosetitrering spesialtilpasset pasientens behov i den første behandlingsmåneden.

Dosering

Ved oppstart av behandlingen med Rebif anbefales det at pasientene starter med en subkutan dose på 8,8 mikrogram. For å utvikle toleranse og dermed redusere bivirkningene, anbefales det å øke dosen til måldosen over en periode på 4 uker i samsvar med planen nedenfor:

| | Anbefalt titrering (% av endelig dose) | Titreringsdose for Rebif 44 mikrogram tre ganger per uke (tiw) |
|---|---|---|
| Uke 1-2 | 20 % | 8,8 mikrogram tiw |
| Uke 3-4 | 50 % | 22 mikrogram tiw |
| Uke 5+ | 100 % | 44 mikrogram tiw |

*Første demyelinerende hendelse*
Doseringen for pasienter som har hatt en første demyelinerende hendelse, er 44 mikrogram Rebif gitt tre ganger per uke ved subkutan injeksjon.

*Relapserende multippel sklerose*
Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlende spesialists vurdering ikke tolererer høyere dose.

*Pediatrisk populasjon*
Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlet imidlertid inn sikkerhetsdata på Rebif fra medisinske registreringer hos barn (n=52) og ungdom (n=255). Resultatene fra denne studien antyder at sikkerhetsprofilen for barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Rebif hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Rebif bør ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Rebif administreres ved subkutan injeksjon. For å redusere de influensalignende symptomene som er forbundet med administrasjon av Rebif, kan et analgetikum med antipyretisk effekt gis både før og inntil 24 timer etter hver injeksjon.

På nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lang tid behandlingen bør vare. Sikkerhet og effekt er ikke vist gjennom studier på mer enn 4 år. Det anbefales at pasienten evalueres i det minste hvert annet år i den første 4-årsperioden, for så å vurdere på individuell basis om behandlingen skal fortsette.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig depresjon og/eller suicidale tanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingstart bør pasienten informeres om de hyppigste bivirkningene som oppstår i forbindelse med interferon beta-behandling, slik som influensalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomene er mest uttalt i starten og avtar i frekvens og alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå noen uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies) og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

Depresjon og suicidale tanker

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt eller har depressive lidelser, og særlig hos de med tidligere suicidale tanker (se pkt. 4.3).
Depresjon og suicidale tanker kan opptre i økt grad hos pasienter med multippel sklerose samt ved behandling med interferon. Pasienter som behandles med Rebif bør rådes til å straks ta kontakt med legen dersom vedkommende merker depressive symptomer og/eller suicidale tanker. Pasienter som viser tegn på depresjon skal følges nøye under behandlingen med Rebif og få nødvendig behandling for sin depresjon. I slike tilfeller bør seponering av Rebif vurderes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfall

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt krampeanfall og til dem som behandles med antiepileptika, spesielt dersom epilepsien ikke er tilfredsstillende kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesykdommer

Pasienter som lider av hjertesykdommer, som angina pectoris, hjertesvikt eller arytmi, bør følges nøye for å avdekke en eventuell forverring av den kliniske tilstanden i forbindelse med oppstart av behandlingen. Influensalignende symptomer, som er assosiert med interferon beta-1a-behandling, kan innebære en ekstra belastning hos pasienter med hjertesykdom.

Nekrose på injeksjonsstedet

Pasienter som bruker Rebif kan få nekrose på injeksjonsstedet. (se pkt. 4.8.). For å redusere risikoen for dette bør en anbefale pasienten å:

- bruke en aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonsstedet hver gang

En bør foreta en regelmessig gjennomgang av injeksjonsmetoden med pasienter som foretar injeksjonene selv og da spesielt med dem som har hatt reaksjoner.

Dersom pasienten får sprekker i huden og hovner opp eller om injeksjonsstedet begynner å væske, skal pasienten straks kontakte lege før behandlingen fortsetter. Dersom pasienten har flere lesjoner i huden, bør behandlingen avbrytes inntil skaden er blitt tilhelet. Pasienter med en enkelt hudskade kan fortsette, under forutsetning av at nekrosen ikke er for omfattende.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske utprøvinger med Rebif var asymptomatisk økning av hepatiske transaminaser (særlig alaninaminotransferase (ALAT)) vanlig. 1-3 % av pasientene fikk en økning av hepatiske transaminaser til over 5 ganger øvre normalgrense. Ved fravær av kliniske symptomer, skal serumnivåene av ALAT følges fra før start av behandlingen, ved 1, 3 og 6 måneder under behandlingen og deretter regelmessig. Dosereduksjon bør overveies hvis ALAT stiger over 5 ganger øvre normalgrense, og gradvis økes igjen når enzymnivået normaliseres. Behandling med Rebif bør innledes med forsiktighet hos pasienter som har hatt signifikant leversykdom, kliniske tegn på aktiv leversykdom, alkoholmisbruk eller forhøyet serum ALAT (>2,5 ganger øvre normalgrense). Behandling med Rebif skal stoppes hvis ikterus eller andre kliniske symptomer på nedsatt leverfunksjon oppstår.

Liksom andre interferon beta kan Rebif forårsake alvorlige leverskader, inklusiv akutt leversvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av alvorlig leverskade oppsto i løpet av de seks første månedene av behandlingen. Mekanismen for den sjeldne bivirkningen symptomatisk leverdysfunksjon er ikke kjent. Ingen spesifikke risikofaktorer er identifisert.

Sykdommer i nyre og urinveier

*Nefrotisk syndrom*

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Rebif bør vurderes.

Unormale laboratorieverdier

Det kan oppstå unormale laboratorieverdier ved bruk av interferoner. Dette forekommer noe oftere med Rebif 44 enn med Rebif 22 mikrogram. Foruten vanlige laboratorieprøver for kontroll av pasienter med MS, anbefales kontroll av leverenzymer og måling av Hb med differensialtelling og blodplatetelling med regelmessige intervaller (1, 3 og 6 måneder) etter oppstart av behandling med Rebif, og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer. Disse kontrollene bør gjøres oftere når pasienten behandles med Rebif 44 mikrogram.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Pasienter som behandles med Rebif, kan utvikle nye eller forverrede sykdomstilstander i skjoldbruskkjertelen. Derfor anbefales det å foreta kontroll av skjoldbruskkjertelen før oppstart av behandlingen samt hver 6.-12. måned dersom det foreligger en sykdomstilstand. Hvis resultatet er normalt før behandlingen starter, er rutinekontroll ikke nødvendig men bør utføres hvis det oppstår kliniske tegn på nedsatt funksjon hos skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- eller leversvikt samt alvorlig benmargssuppresjon

Forsiktighet og nøye kontroll bør iakttas hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt samt ved alvorlig benmargssuppresjon.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a kan utvikles under behandlingen. Den eksakte forekomsten av antistoffer er ennå ukjent. Kliniske data antyder at ca. 13 til 14 % av pasientene utvikler vedvarende antistoffer mot interferon beta-1a i løpet av 24 til 48 måneders behandling med Rebif 44 mikrogram. Forekomst av antistoffer har vist seg å redusere den farmakodynamiske responsen på interferon beta-1a (beta-2-mikroglobulin og neopterin). Den kliniske betydningen av antistoffene er ikke fullt klarlagt, men er forbundet med redusert effekt både klinisk og målt ved MRI. Hos pasienter som svarer dårlig på behandlingen med Rebif, og som samtidig har utviklet nøytraliserende antistoffer, bør behandlende lege vurdere nytten av fortsatt terapi.

Bruken av ulike analysemetoder for å påvise antistoffer samt ulike definisjoner for positivt antistoffsvar begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten mellom ulike preparater.

Andre former for multippel sklerose

Det er bare begrensede data om sikkerhet og effekt hos sengeliggende pasienter med multippel sklerose. Bruken av Rebif har foreløpig ikke blitt testet hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose, og Rebif skal derfor ikke brukes på disse pasientene.

Hjelpestoffer

*Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

*Benzylalkohol*

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Barn under 3 år skal overvåkes for pusteproblemer.

Opplys pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen av hjelpestoffet bezylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med interferon beta-1a hos mennesker.

Interferoner er vist å redusere aktiviteten til hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos både mennesker og dyr. En bør derfor utvise forsiktighet når en bruker Rebif i kombinasjon med preparater som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450 systemet for clearence, f.eks antiepileptika og visse antidepressiva.

Rebifs interaksjon med kortikosterioder eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) er ikke systematisk undersøkt. Kliniske studier viser at pasienter med multippel sklerose som får Rebif kan bruke kortikosteroider eller ACTH i forbindelse med akutte forverringer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra register og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering av interferon beta før unnfangelse eller eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Data ble samlet inn da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandlingen ble sannsynligvis avbrutt når graviditeten ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er derfor svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra dataene som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Rebif under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker, er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Rebif kan brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av Rebif vedrørende fertilitet er ikke undersøkt.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i sentralnervesystemet i forbindelse med behandling med interferon beta (f.eks svimmelhet) kan ha innvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Influensalignende syndrom er den vanligste bivirkningen forbundet med behandling med Rebif. Influensalignende symptomer viser seg å være mest fremtredende ved behandlingsstart og frekvensen avtar ved vedvarende behandling. Ca 70 % av pasientene som behandles med Rebif, får influensalignende symptomer typisk for interferon, innen de første 6 månedene etter oppstart av behandlingen. Omtrent 30 % av pasientene får også reaksjoner på injeksjonsstedet, hovedsakelig mild inflammasjon eller rødhet. Asymptomatisk økning av laboratorieparameter for leverfunksjon og reduksjon i antall hvite blodlegemer er også vanlig.

De fleste bivirkninger ved behandling med interferon beta-1a er vanligvis milde og reversible, og responderer bra på dosereduksjon. Ved tilfeller av alvorlige eller varige bivirkninger kan Rebifdosen midlertidig reduseres eller avbrytes, i samråd med legen.

Liste over bivirkninger

De oppførte bivikningene er identifisert i kliniske studier samt fra rapporter etter markedsføring *(en stjerne [*] indikerer bivirkninger som er identifisert under overvåking etter markedsføring)*. Følgende frekvensterminologi gjelder: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Nøytropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi |
| Sjeldne: | Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopen purpura / hemolytisk-uremisk syndrom* (klasseeffekt for interferon beta-preparater, se pkt. 4.4), pancytopeni* |

*Endokrine sykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen oftest forekommende som hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme |

*Forstyrrelser i immunsystemet*

| | |
|---|---|
| Sjeldne: | Anafylaktiske reaksjoner* |

*Sykdommer i lever og galleveier*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Asymptomatisk økning av transaminaser |
| Vanlige: | Alvorlig økning av transaminaser |
| Mindre vanlige: | Hepatitt med eller uten ikterus* |
| Sjeldne: | Leversvikt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt* |

*Psykiatriske lidelser:*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Depresjon, søvnløshet |
| Sjeldne: | Selvmordsforsøk* |

*Nevrologiske sykdommer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Hodepine |
| Mindre vanlige: | Krampeanfall* |
| Frekvens ikke kjent: | Forbigående nevrologiske symptomer (som hypoestesi, muskelkramper, parestesi, vanskeligheter med å gå, skjelettmuskulær stivhet) som kan ligne multippel sklerose eksaserbasjon* |

*Øyesykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Vaskulære sykdommer i retina (eks. retinopati, cotton wool spots (skade på retina), obstruksjon av retinal arterie eller vene)* |

*Karsykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Tromboemboliske hendelser* |

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dyspne* |
| Frekvens ikke kjent: | Pulmonal arteriell hypertensjon* (klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor) |

*Gastrointestinale sykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Diare, oppkast, kvalme |

*Hud- og underhudssykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Kløe, utslett, erytematøst utslett, makulopapuløse utslett, alopeci* |
| Mindre vanlige: | Urtikaria* |
| Sjeldne: | Quinckes ødem (angioødem)*, erythema multiforme*, erythema mulitforme-lignende hudreaksjoner*, Stevens-Johnsons syndrom* |

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Muskelsmerter, leddsmerter |
| Sjeldne: | Legemiddelindusert lupus erythematosus* |

*Sykdommer i nyre og urinveier*

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

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Inflammasjon på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer |
| Vanlige: | Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, stivhet, feber |
| Mindre vanlige: | Nekrose på injeksjonsstedet, indurasjon/hevelse på injeksjonsstedet, abcess på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet*, økt svetting* |
| Sjeldne: | Cellulitt på injeksjonsstedet* |
| Frekvens ikke kjent: | Pannikulitt (oppsto på injeksjonsstedet) |

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En begrenset mengde sikkerhetsdata antyder at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (2 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Klasseeffekter

Behandling med interferoner er assosiert med anorexi, svimmelhet, angst, arytmi, vasodilatasjon og palpitasjon, menoragi og metroragi. En økt dannelse av autoantistoffer kan oppstå ved behandling med interferon beta.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten innlegges på sykehus til observasjon og eventuelt gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner som har både immunomodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvensen som endogent humant interferon beta. Det fremstilles i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller), og er derfor glykosylert som det naturlige proteinet.

Man ser uttalte farmakodynamiske effekter av Rebif uavhengig av adminstrasjonsform. Etter en enkelt dose ser man i løpet av 24 timer en økt aktivitet av 2-5A syntetase både intracellulært og i serum. I tillegg sees en økt serumkonsentrasjon av beta-2-mikroglobulin og neopterin. Innen to døgn begynner konsentrasjonene å avta. Intramuskulær og subkutan adminstrasjon gir en likeverdig respons. Etter gjentatte doseringer subkutant med samme dose 4 ganger hver 48. time forblir den biologiske responsen forhøyet, men viser ingen tegn til toleranseutvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2', 5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induseres av interferon beta-1a etter subkutane doser administrert til friske frivillige forsøkspersoner. Tid-til-topp-konsentrasjoner etter én enkel subkutan injeksjon var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1 og OAS2-genuttrykk. Topper med tilsvarende høyde og tid ble observert for de fleste markører etter første og sjette administrasjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til Rebif ved multippel sklerose er ikke avklart.

<u>Enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multippel sklerose</u>
En 2-års kontrollert klinisk studie med Rebif ble gjennomført hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som antydet demyelinering på grunn av multippel sklerose. Pasientene som deltok i studien hadde minst to klinisk stumme lesjoner i T2-vektet MRI-skanning, med en størrelse på minst 3 mm, der minst én var oval eller periventrikulær eller infratentorial. Alle andre sykdommer enn multippel sklerose, som bedre ville forklare pasientens tegn og symptomer, måtte utelukkes.

Pasientene ble randomisert dobbel-blindet til enten Rebif 44 mikrogram gitt tre ganger per uke, Rebif 44 mikrogram én gang per uke eller placebo. Hvis det oppstod enda en klinisk demyelinerende hendelse som bekreftet definitiv multippel sklerose, skiftet pasientene til anbefalt dosering på Rebif 44 mikrogram tre ganger per uke som *"open label"*, mens blindingen ble opprettholdt med tanke på opprinnelig randomisering.

Effektresultatene fra denne studien med Rebif 44 mikrogram gitt tre ganger per uke, sammenlignet med placebo, var som følger:

| **Parameter statistikk** | **Behandling** | | **Sammenligning av behandling Rebif 44 µg tiw versus placebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n=171)** | **Rebif 44 µg tiw (n=171)** | **Risiko-reduksjon** | **Cox Proporsjonal Hasardrate [95 % KI]** | **Log-Rank p-verdi** |
| **Konvertering til McDonald (2005)** | | | | | |
| Antall hendelser | 144 | 106 | | | |
| KM-estimat | 85,8 % | 62,5 % | 51 % | 0,49 [0,38;0,64] | <0,001 |
| **Konvertering til CDMS** | | | | | |
| Antall hendelser | 60 | 33 | | | |
| KM-estimat | 37,5 % | 20,6 % | 52 % | 0,48 [0,31;0,73] | <0,001 |
| **Gjennomsnittlige kombinerte unike aktive lesjoner per individ per skanning under den dobbelt-blindede perioden** | | | | | |
| Minste kvadrats metode (SE) | 2,59 (0,30) | 0,50 (0,06) | 81 % | 0,19 [0,14;0,26]* | <0,001 |
| tiw: tre ganger per uke, KI: Konfidensintervall<br>* Minste kvadrats metode (95 % KI) | | | | | |

Per i dag finnes det ikke veletablerte definisjoner for høyrisikopasienter, selv om en mer konservativ tilnærming er å akseptere minst ni T2 hyperintense lesjoner i den opprinnelige skanningen og minst en ny T2 eller en ny Gd-forsterket lesjon på en oppfølgende skanning utført minst 1 måned etter den opprinnelige skanningen. Behandlingen bør uansett kun vurderes for pasienter som klassifiseres som høyrisikopasienter.

Relapserende/remitterende multippel sklerose

Sikkerhets og effektstudier er gjort på pasienter med relapserende/remitterende multippel sklerose i doser fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE) gitt subkutant tre ganger i uken. Ved godkjent dosering har Rebif 44 mikrogram minsket forekomsten (ca 30 % innen 2 år) og alvorlighetsgraden av kliniske tilbakefall hos pasienter med minst 2 eksaserbasjoner i de to siste årene og med EDSS på 0-5,0 ved oppstart. Andelen pasienter med forverring av funksjonsnedsettelsen, definert ved økning med minst et punkt i EDSS bekreftet tre måneder senere, minsket fra 39 % (placebo) til 27 % (Rebif 44 mikrogram). Etter 4 år ble gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate redusert med 22 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 22 mikrogram og 29 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe pasienter som ble behandlet med placebo i 2 år og deretter enten Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundær progressiv multippel sklerose

Rebif hadde ingen signifikant effekt på forverring av funksjonsnedsettelsen, men attakkraten ble redusert med ca 30 %, i en 3-årsstudie med pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose, (EDSS 3-6,5) med påvist klinisk progresjon de foregående 2 år, og som ikke hadde hatt relapser de siste 8 ukene. Delte man inn pasientpopulasjonen i 2 subgrupper (de med og de uten attakk under 2-årsperioden før studieinklusjonen), så man ingen effekt på funksjonsnedsettelse hos pasienter uten attakk. Hos pasienter med attakk, ble andelen med forverring av funksjonsnedsettelse ved studieslutt, redusert fra 70 % (placebo) til 57 % (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombinert). Disse resultatene som ble oppnådd i en subgruppe pasienter ”a posteriori” bør tolkes med forsiktighet.

Primær progressiv multippel sklerose

Rebif er ennå ikke undersøkt på pasienter med primær progressiv multippel sklerose og bør ikke brukes på disse pasientene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs administrasjon hos friske personer viser interferon beta-1a en meget klar multieksponentiell reduksjon av konsentrasjonen, der serumnivåene er proporsjonale med den gitte dosen. Subkutan og intramuskulær adminstrasjon av Rebif gir en ekvivalent eksponering for interferon beta.

Distribusjon
Maksimumskonsentrasjoner av rebif ble typisk observert etter 8 timer etter gjentatte subkutane injeksjoner på 22 og 44 mikrogram, men dette varierte stort.

Eliminasjon
Etter gjentatte subkutane doser hos friske frivillige økte hoved-PK-parameterne ($AUC_{tau}$ og $C_{max}$) proporsjonalt i forhold til den økte dosen fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerte tilsynelatende halveringstiden er 50 til 60 timer, hvilket er i tråd med akkumuleringen observert etter flere doseringer.

Metabolisme
Interferon beta-1a blir metabolisert og utskilt hovedsakelig via lever og nyrer.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Rebif er ikke blitt undersøkt for karsinogenisitet.

En studie på embryo-/fostertoksisitet hos aper har ikke vist tegn på reproduksjonsskader. En økt risiko for abort er rapportert i dyrestudier med andre interferon alfa og beta. Det foreligger ingen informasjon om effekt av interferon beta-1a på mannlig fertilitet.

# 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

## 6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker.

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

18 måneder.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Unngå plassering i nærheten av kjøleelement. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Med tanke på reisevirksomhet, kan pasienten ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml type 1 glassprøyter med kanyle i rustfritt stål. Inneholder 0,5 ml oppløsning.

Rebif 44 mikrogram (interferon beta-1a), foreligger i pakninger med 1, 3, 12 eller 36 sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske, oppløsningen i de ferdigfylte sprøytene er ferdig til bruk. Den kan også administreres med en dertil egnet autoinjektor.

Kun til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1998
Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sylinderampulle inneholder 66 mikrogram (18 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml løsning, tilsvarende 44 mikrogram/ml.

* Millioner internasjonale enheter, målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som er kalibrert mot den gjeldende internasjonale NIH-standarden (GB-23-902-531).
** Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 2,5 mg benzylalkohol per 0,5 ml dose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle
Klar til opaliserende oppløsning, med pH 3,7 til 4,1 og osmolaritet 250 til 450 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Rebif er indisert for behandling av pasienter med relapserende multippel sklerose.
I kliniske studier ble dette vist ved to eller flere akutte eksaserbasjoner i løpet av de to siste årene (se avsnitt 5.1).

Det er ikke vist effekt hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke er attakkpreget (se pkt 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Dosering

Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlende spesialists vurdering ikke tolererer høyere dose.

Ved oppstart av behandlingen anbefales det å foreta en gradvis opptrapping av dosen slik at man utvikler toleranse og dermed reduserer bivirkningene. Rebif 22 mikrogram og Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle er tilgjengelige for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som muliggjør automatisk dosetitrering spesialtilpasset pasientens behov i den første behandlingsmåneden.

*Pediatrisk populasjon*
Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlet imidlertid inn sikkerhetsdata på Rebif fra medisinske registreringer hos barn (n=52) og ungdom (n=255). Resultatene fra denne studien antyder at sikkerhetsprofilen for barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Rebif hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Rebif bør ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Rebif injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan injeksjon i sylinderampulle er til flergangsbruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat etter grundig opplæring av pasient og/eller omsorgsperson.

For administrering, følg instruksjonene som gis i pakningsvedlegget og i bruksanvisningen som følger med RebiSmart.

For å redusere de influensalignende symptomene som er forbundet med administrasjon av Rebif, kan et analgetikum med antipyretisk effekt gis både før og inntil 24 timer etter hver injeksjon.

På nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lang tid behandlingen bør vare. Sikkerhet og effekt er ikke vist gjennom studier på mer enn 4 år. Det anbefales at pasienten evalueres i det minste hvert annet år i den første 4-årsperioden, for så å vurdere på individuell basis om behandlingen skal fortsette.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig depresjon og/eller suicidale tanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingstart bør pasienten informeres om de hyppigste bivirkningene som oppstår i forbindelse med interferon beta-behandling, slik som influensalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomene er mest uttalt i starten og avtar i frekvens og alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå noen uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis

TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies) og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

Depresjon og suicidale tanker

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt eller har depressive lidelser, og særlig hos de med tidligere suicidale tanker (se pkt. 4.3).
Depresjon og suicidale tanker kan opptre i økt grad hos pasienter med multippel sklerose samt ved behandling med interferon. Pasienter som behandles med Rebif bør rådes til å straks ta kontakt med legen dersom vedkommende merker depressive symptomer og/eller suicidale tanker. Pasienter som viser tegn på depresjon skal følges nøye under behandlingen med Rebif og få nødvendig behandling for sin depresjon. I slike tilfeller bør seponering av Rebif vurderes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfall

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt krampeanfall og til dem som behandles med antiepileptika, spesielt dersom epilepsien ikke er tilfredsstillende kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesykdommer

Pasienter som lider av hjertesykdommer, som angina pectoris, hjertesvikt eller arytmi, bør følges nøye for å avdekke en eventuell forverring av den kliniske tilstanden i forbindelse med oppstart av behandlingen. Influensalignende symptomer, som er assosiert med interferon beta-1a-behandling, kan innebære en ekstra belastning hos pasienter med hjertesykdom.

Nekrose på injeksjonsstedet

Pasienter som bruker Rebif kan få nekrose på injeksjonsstedet. (se pkt. 4.8.). For å redusere risikoen for dette bør en anbefale pasienten å:
- bruke en aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonsstedet hver gang

En bør foreta en regelmessig gjennomgang av injeksjonsmetoden med pasienter som foretar injeksjonene selv og da spesielt med dem som har hatt reaksjoner.

Dersom pasienten får sprekker i huden og hovner opp eller om injeksjonsstedet begynner å væske, skal pasienten straks kontakte lege før behandlingen fortsetter. Dersom pasienten har flere lesjoner i huden, bør behandlingen avbrytes inntil skaden er blitt tilhelet. Pasienter med en enkelt hudskade kan fortsette, under forutsetning av at nekrosen ikke er for omfattende.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske utprøvinger med Rebif var asymptomatisk økning av hepatiske transaminaser (særlig alaninaminotransferase (ALAT)) vanlig. 1-3 % av pasientene fikk en økning av hepatiske transaminaser til over 5 ganger øvre normalgrense. Ved fravær av kliniske symptomer, skal serumnivåene av ALAT følges fra før start av behandlingen, ved 1, 3 og 6 måneder under behandlingen og deretter regelmessig. Dosereduksjon bør overveies hvis ALAT stiger over 5 ganger øvre normalgrense, og gradvis økes igjen når enzymnivået normaliseres. Behandling med Rebif bør innledes med forsiktighet hos pasienter som har hatt signifikant leversykdom, kliniske tegn på aktiv leversykdom, alkoholmisbruk eller forhøyet serum ALAT (>2,5 ganger øvre normalgrense). Behandling med Rebif skal stoppes hvis ikterus eller andre kliniske symptomer på nedsatt leverfunksjon oppstår.

Liksom andre interferon beta kan Rebif forårsake alvorlige leverskader, inklusiv akutt leversvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av alvorlig leverskade oppsto i løpet av de seks første månedene av behandlingen. Mekanismen for den sjeldne bivirkningen symptomatisk leverdysfunksjon er ikke kjent. Ingen spesifikke risikofaktorer er identifisert.

Sykdommer i nyre og urinveier

*Nefrotisk syndrom*

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Rebif bør vurderes.

Unormale laboratorieverdier

Det kan oppstå unormale laboratorieverdier ved bruk av interferoner. Foruten vanlige laboratorieprøver for kontroll av pasienter med MS, anbefales kontroll av leverenzymer og måling av Hb med differensialtelling og blodplatetelling med jevnlige intervaller (1, 3 og 6 måneder) etter oppstart av behandling med Rebif, og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Pasienter som behandles med Rebif, kan utvikle nye eller forverrede sykdomstilstander i skjoldbruskkjertelen. Derfor anbefales det å foreta kontroll av skjoldbruskkjertelen før oppstart av behandlingen samt hver 6.-12. måned dersom det foreligger en sykdomstilstand. Hvis resultatet er normalt før behandlingen starter, er rutinekontroll ikke nødvendig men bør utføres hvis det oppstår kliniske tegn på nedsatt funksjon hos skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- eller leversvikt samt alvorlig benmargssuppresjon

Forsiktighet og nøye kontroll bør iakttas hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt samt ved alvorlig benmargssuppresjon.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a kan utvikles under behandlingen. Den eksakte forekomsten av antistoffer er ennå ukjent. Kliniske data antyder at ca. 24 % av pasientene utvikler vedvarende antistoffer mot interferon beta-1a i løpet av de første 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram. Forekomst av antistoffer har vist seg å redusere den farmakodynamiske responsen på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Den kliniske betydningen av antistoffene er ikke fullt klarlagt, men de kan være forbundet med nedsatt effekt både klinisk og målt ved MRI. Hos pasienter som svarer dårlig på behandlingen med Rebif og som samtidig har utviklet nøytraliserende antistoffer, bør behandlende lege vurdere nytten av fortsatt terapi.

Bruken av ulike analysemetoder for å påvise antistoffer samt ulike definisjoner for positivt antistoffsvar begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten mellom ulike preparater.

Andre former for multippel sklerose

Det er bare begrensede data om sikkerhet og effekt hos sengeliggende pasienter med multippel sklerose. Bruken av Rebif har foreløpig ikke blitt testet hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose, og Rebif skal derfor ikke brukes på disse pasientene.

Hjelpestoffer

*Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

*Benzylalkohol*

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Barn under 3 år skal overvåkes for pusteproblemer.

Opplys pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen av hjelpestoffet bezylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med interferon beta-1a hos mennesker.

Interferoner er vist å redusere aktiviteten til hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos både mennesker og dyr. En bør derfor utvise forsiktighet når en bruker Rebif i kombinasjon med preparater som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450 systemet for clearence, f.eks antiepileptika og visse antidepressiva.

Rebifs interaksjon med kortikosterioder eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) er ikke systematisk undersøkt. Kliniske studier viser at pasienter med multippel sklerose som får Rebif kan bruke kortikosteroider eller ACTH i forbindelse med akutte forverringer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra register og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering av interferon beta før unnfangelse eller eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Data ble samlet inn da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandlingen ble sannsynligvis avbrutt når graviditeten ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er derfor svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra dataene som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Rebif under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker, er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Rebif kan brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av Rebif vedrørende fertilitet er ikke undersøkt.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i sentralnervesystemet i forbindelse med behandling med interferon beta (f.eks svimmelhet) kan ha innvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Influensalignende syndrom er den vanligste bivirkningen forbundet med behandling med Rebif. Influensalignende symptomer viser seg å være mest fremtredende ved behandlingsstart og frekvensen avtar ved vedvarende behandling. Ca 70 % av pasientene som behandles med Rebif, får influensalignende symptomer typisk for interferon, innen de første 6 månedene etter oppstart av behandlingen. Omtrent 30 % av pasientene får også reaksjoner på injeksjonsstedet, hovedsakelig mild inflammasjon eller rødhet. Asymptomatisk økning av laboratorieparameter for leverfunksjon og reduksjon i antall hvite blodlegemer er også vanlig.

De fleste bivirkninger ved behandling med interferon beta-1a er vanligvis milde og reversible, og responderer bra på dosereduksjon. Ved tilfeller av alvorlige eller varige bivirkninger kan Rebifdosen midlertidig reduseres eller avbrytes, i samråd med legen.

Liste over bivirkninger

De oppførte bivikningene er identifisert i kliniske studier samt fra rapporter etter markedsføring *(en stjerne [*] indikerer bivirkninger som er identifisert under overvåking etter markedsføring)*. Følgende frekvensterminologi gjelder: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Nøytropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi |
| Sjeldne: | Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopen purpura / hemolytisk-uremisk syndrom* (klasseeffekt for interferon beta-preparater, se pkt. 4.4), pancytopeni* |

*Endokrine sykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen oftest forekommende som hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme |

*Forstyrrelser i immunsystemet*

| | |
|---|---|
| Sjeldne: | Anafylaktiske reaksjoner* |

*Sykdommer i lever og galleveier*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Asymptomatisk økning av transaminaser |
| Vanlige: | Alvorlig økning av transaminaser |
| Mindre vanlige: | Hepatitt med eller uten ikterus* |
| Sjeldne: | Leversvikt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt* |

*Psykiatriske lidelser:*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Depresjon, søvnløshet |
| Sjeldne: | Selvmordsforsøk* |

*Nevrologiske sykdommer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Hodepine |
| Mindre vanlige: | Krampeanfall* |
| Frekvens ikke kjent: | Forbigående nevrologiske symptomer (som hypoestesi, muskelkramper, parestesi, vanskeligheter med å gå, skjelettmuskulær stivhet) som kan ligne multippel sklerose eksaserbasjon* |

*Øyesykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Vaskulære sykdommer i retina (eks. retinopati, cotton wool spots (skade på retina), obstruksjon av retinal arterie eller vene)* |

*Karsykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Tromboemboliske hendelser* |

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dyspne* |
| Frekvens ikke kjent: | Pulmonal arteriell hypertensjon* (klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor) |

*Gastrointestinale sykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Diare, oppkast, kvalme |

*Hud- og underhudssykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Kløe, utslett, erytematøst utslett, makulopapuløse utslett, alopeci* |
| Mindre vanlige: | Urtikaria* |
| Sjeldne: | Quinckes ødem (angioødem)*, erythema multiforme*, erythema mulitforme-lignende hudreaksjoner*, Stevens-Johnsons syndrom* |

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Muskelsmerter, leddsmerter |
| Sjeldne: | Legemiddelindusert lupus erythematosus* |

*Sykdommer i nyre og urinveier*

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

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Inflammasjon på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer |
| Vanlige: | Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, stivhet, feber |
| Mindre vanlige: | Nekrose på injeksjonsstedet, indurasjon/hevelse på injeksjonsstedet, abcess på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet*, økt svetting* |
| Sjeldne: | Cellulitt på injeksjonsstedet* |
| Frekvens ikke kjent: | Pannikulitt (oppsto på injeksjonsstedet) |

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En begrenset mengde sikkerhetsdata antyder at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (2 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Klasseeffekter

Behandling med interferoner er assosiert med anorexi, svimmelhet, angst, arytmi, vasodilatasjon og palpitasjon, menoragi og metroragi. En økt dannelse av autoantistoffer kan oppstå ved behandling med interferon beta.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### 4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten innlegges på sykehus til observasjon og eventuelt gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner som har både immunomodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvensen som endogent humant interferon beta. Det fremstilles i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller), og er derfor glykosylert som det naturlige proteinet.

Man ser uttalte farmakodynamiske effekter av Rebif uavhengig av adminstrasjonsform. Etter en enkelt dose ser man i løpet av 24 timer en økt aktivitet av 2-5A syntetase både intracellulært og i serum. I tillegg sees en økt serumkonsentrasjon av beta-2-mikroglobulin og neopterin. Innen to døgn begynner konsentrasjonene å avta. Intramuskulær og subkutan adminstrasjon gir en likeverdig respons. Etter gjentatte doseringer subkutant med samme dose 4 ganger hver 48. time forblir den biologiske responsen forhøyet, men viser ingen tegn til toleranseutvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2', 5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induseres av interferon beta-1a etter subkutane doser administrert til friske frivillige forsøkspersoner. Tid-til-topp-konsentrasjoner etter én enkel subkutan injeksjon var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1 og OAS2-genuttrykk. Topper med tilsvarende høyde og tid ble observert for de fleste markører etter første og sjette administrasjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til Rebif ved multippel sklerose er ikke avklart.

Relapserende/remitterende multippel sklerose

Sikkerhets og effektstudier er gjort på pasienter med relapserende/remitterende multippel sklerose i doser fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE) gitt subkutant tre ganger i uken. Ved godkjent dosering har Rebif 22 mikrogram minsket forekomsten (ca 30 % innen 2 år) og alvorlighetsgraden av kliniske tilbakefall hos pasienter med minst 2 eksaserbasjoner i de to siste årene og med EDSS på 0-5,0 ved oppstart. Andelen pasienter med forverring av funksjonsnedsettelsen, definert ved økning med minst et punkt i EDSS bekreftet tre måneder senere, minsket fra 39 % (placebo) til 30 % (Rebif 22 mikrogram). Etter 4 år ble gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate redusert med 22 % hos pasienter som

ble behandlet med Rebif 22 mikrogram og 29 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe pasienter som ble behandlet med placebo i 2 år og deretter enten Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundær progressiv multippel sklerose

Rebif hadde ingen signifikant effekt på forverring av funksjonsnedsettelsen, men attakkraten ble redusert med ca 30 %, i en 3-årsstudie med pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose, (EDSS 3-6,5) med påvist klinisk progresjon de foregående 2 år, og som ikke hadde hatt relapser de siste 8 ukene. Delte man inn pasientpopulasjonen i 2 subgrupper (de med og de uten attakk under 2-årsperioden før studieinklusjonen), så man ingen effekt på funksjonsnedsettelse hos pasienter uten attakk. Hos pasienter med attakk, ble andelen med forverring av funksjonsnedsettelse ved studieslutt, redusert fra 70 % (placebo) til 57 % (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombinert). Disse resultatene som ble oppnådd i en subgruppe pasienter "a posteriori" bør tolkes med forsiktighet.

Primær progressiv multippel sklerose

Rebif er ennå ikke undersøkt på pasienter med primær progressiv multippel sklerose og bør ikke brukes på disse pasientene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs administrasjon hos friske personer viser interferon beta-1a en meget klar multieksponentiell reduksjon av konsentrasjonen, der serumnivåene er proporsjonale med den gitte dosen. Subkutan og intramuskulær adminstrasjon av Rebif gir en ekvivalent eksponering for interferon beta.

Distribusjon
Maksimumskonsentrasjoner av rebif ble typisk observert etter 8 timer etter gjentatte subkutane injeksjoner på 22 og 44 mikrogram, men dette varierte stort.

Eliminasjon
Etter gjentatte subkutane doser hos friske frivillige økte hoved-PK-parameterne ($AUC_{tau}$ og $C_{max}$) proporsjonalt i forhold til den økte dosen fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerte tilsynelatende halveringstiden er 50 til 60 timer, hvilket er i tråd med akkumuleringen observert etter flere doseringer.

Metabolisme
Interferon beta-1a blir metabolisert og utskilt hovedsakelig via lever og nyrer.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Rebif er ikke blitt undersøkt for karsinogenisitet.

En studie på embryo-/fostertoksisitet hos aper har ikke vist tegn på reproduksjonsskader. En økt risiko for abort er rapportert i dyrestudier med andre interferon alfa og beta. Det foreligger ingen informasjon om effekt av interferon beta-1a på mannlig fertilitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker.

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

18 måneder.
Etter første injeksjon: brukes innen 28 dager.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Unngå plassering i nærheten av kjøleelement. Skal ikke fryses. Oppbevar sylinderampullen i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Applikatoren (RebiSmart) inneholdende en ferdigfylt sylinderampulle med Rebif må oppbevares i applikatorens oppbevaringsboks i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Med tanke på reisevirksomhet, kan pasienten ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderampuller (type 1 glass), med stempelpropp (gummi) og med krympelokk (aliminium og halobutylgummi) inneholdende 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakning med 4 eller 12 sylinderampuller.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske, oppløsningen i de ferdigfylte sylinderampullene er ferdig til bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat. For oppbevaring av applikatoren med sylinderampullen, se pkt. 6.4.

Til flergangsbruk. Kun klar til opaliserende oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1998
Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sylinderampulle inneholder 132 mikrogram (36 MIE*⁎) interferon beta-1a** i 1,5 ml oppløsning, tilsvarende 88 mikrogram/ml.

* Millioner internasjonale enheter, målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som er kalibrert mot den gjeldende internasjonale NIH-standarden (GB-23-902-531).
** Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 2,5 mg benzylalkohol per 0,5 ml dose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle
Klar til opaliserende oppløsning, med pH 3,7 til 4,1 og osmolaritet 250 til 450 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Rebif er indisert for behandling av

- pasienter med en enkeltstående demyelinerende hendelse med aktiv inflammatorisk prosess, dersom alternative diagnoser er utelukket, og dersom det er fastslått at de har høy risiko for å utvikle klinisk definitiv multippel sklerose (se pkt. 5.1)
- pasienter med relapserende multippel sklerose. I kliniske studier ble dette vist ved to eller flere akutte eksaserbasjoner i løpet av de to siste årene (se avsnitt 5.1).

Det er ikke vist effekt hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke er attakkpreget (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

For pasienter som starter behandling med Rebif, finnes pakninger med Rebif 22 mikrogram og Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som muliggjør automatisk dosetitrering spesialtilpasset pasientens behov i den første behandlingsmåneden.

Dosering

Ved oppstart av behandlingen med Rebif anbefales det at pasientene starter med en subkutan dose på 8,8 mikrogram. For å utvikle toleranse og dermed redusere bivirkningene, anbefales det å øke dosen til måldosen over en periode på 4 uker i samsvar med planen nedenfor:

| | **Anbefalt titrering (% av endelig dose)** | **Titreringsdose for Rebif 44 mikrogram tre ganger per uke (tiw)** |
|---|---|---|
| Uke 1-2 | 20 % | 8,8 mikrogram tiw |
| Uke 3-4 | 50 % | 22 mikrogram tiw |
| Uke 5+ | 100 % | 44 mikrogram tiw |

*Første demyelinerende hendelse*
Doseringen for pasienter som har hatt en første demyelinerende hendelse, er 44 mikrogram Rebif gitt tre ganger per uke ved subkutan injeksjon.

*Relapserende multippel sklerose*
Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlende spesialists vurdering ikke tolererer høyere dose.

*Pediatrisk populasjon*
Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlet imidlertid inn sikkerhetsdata på Rebif fra medisinske registreringer hos barn (n=52) og ungdom (n=255). Resultatene fra denne studien antyder at sikkerhetsprofilen for barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Rebif hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Rebif bør ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Rebif injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan injeksjon i sylinderampulle er til flergangsbruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat etter grundig opplæring av pasient og/eller omsorgsperson.

For administrering, følg instruksjonene som gis i pakningsvedlegget og i bruksanvisningen som følger med RebiSmart.

For å redusere de influensalignende symptomene som er forbundet med administrasjon av Rebif, kan et analgetikum med antipyretisk effekt gis både før og inntil 24 timer etter hver injeksjon.

På nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lang tid behandlingen bør vare. Sikkerhet og effekt er ikke vist gjennom studier på mer enn 4 år. Det anbefales at pasienten evalueres i det minste hvert annet år i den første 4-årsperioden, for så å vurdere på individuell basis om behandlingen skal fortsette.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig depresjon og/eller suicidale tanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingstart bør pasienten informeres om de hyppigste bivirkningene som oppstår i forbindelse med interferon beta-behandling, slik som influensalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomene er mest uttalt i starten og avtar i frekvens og alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå noen uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies) og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

Depresjon og suicidale tanker

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt eller har depressive lidelser, og særlig hos de med tidligere suicidale tanker (se pkt. 4.3).
Depresjon og suicidale tanker kan opptre i økt grad hos pasienter med multippel sklerose samt ved behandling med interferon. Pasienter som behandles med Rebif bør rådes til å straks ta kontakt med legen dersom vedkommende merker depressive symptomer og/eller suicidale tanker. Pasienter som viser tegn på depresjon skal følges nøye under behandlingen med Rebif og få nødvendig behandling for sin depresjon. I slike tilfeller bør seponering av Rebif vurderes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfall

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt krampeanfall og til dem som behandles med antiepileptika, spesielt dersom epilepsien ikke er tilfredsstillende kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesykdommer

Pasienter som lider av hjertesykdommer, som angina pectoris, hjertesvikt eller arytmi, bør følges nøye for å avdekke en eventuell forverring av den kliniske tilstanden i forbindelse med oppstart av behandlingen. Influensalignende symptomer, som er assosiert med interferon beta-1a-behandling, kan innebære en ekstra belastning hos pasienter med hjertesykdom.

Nekrose på injeksjonsstedet

Pasienter som bruker Rebif kan få nekrose på injeksjonsstedet. (se pkt. 4.8.). For å redusere risikoen for dette bør en anbefale pasienten å:

- bruke en aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonsstedet hver gang

En bør foreta en regelmessig gjennomgang av injeksjonsmetoden med pasienter som foretar injeksjonene selv og da spesielt med dem som har hatt reaksjoner.

Dersom pasienten får sprekker i huden og hovner opp eller om injeksjonsstedet begynner å væske, skal pasienten straks kontakte lege før behandlingen fortsetter. Dersom pasienten har flere lesjoner i huden, bør behandlingen avbrytes inntil skaden er blitt tilhelet. Pasienter med en enkelt hudskade kan fortsette, under forutsetning av at nekrosen ikke er for omfattende.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske utprøvinger med Rebif var asymptomatisk økning av hepatiske transaminaser (særlig alaninaminotransferase (ALAT)) vanlig. 1-3 % av pasientene fikk en økning av hepatiske transaminaser til over 5 ganger øvre normalgrense. Ved fravær av kliniske symptomer, skal serumnivåene av ALAT følges fra før start av behandlingen, ved 1, 3 og 6 måneder under behandlingen og deretter regelmessig. Dosereduksjon bør overveies hvis ALAT stiger over 5 ganger øvre normalgrense, og gradvis økes igjen når enzymnivået normaliseres. Behandling med Rebif bør innledes med forsiktighet hos pasienter som har hatt signifikant leversykdom, kliniske tegn på aktiv leversykdom, alkoholmisbruk eller forhøyet serum ALAT (>2,5 ganger øvre normalgrense). Behandling med Rebif skal stoppes hvis ikterus eller andre kliniske symptomer på nedsatt leverfunksjon oppstår.

Liksom andre interferon beta kan Rebif forårsake alvorlige leverskader, inklusiv akutt leversvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av alvorlig leverskade oppsto i løpet av de seks første månedene av behandlingen. Mekanismen for den sjeldne bivirkningen symptomatisk leverdysfunksjon er ikke kjent. Ingen spesifikke risikofaktorer er identifisert.

Sykdommer i nyre og urinveier

*Nefrotisk syndrom*

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Rebif bør vurderes.

Unormale laboratorieverdier

Det kan oppstå unormale laboratorieverdier ved bruk av interferoner. Dette forekommer noe oftere med Rebif 44 enn med Rebif 22 mikrogram. Foruten vanlige laboratorieprøver for kontroll av pasienter med MS, anbefales kontroll av leverenzymer og måling av Hb med differensialtelling og blodplatetelling med regelmessige intervaller (1, 3 og 6 måneder) etter oppstart av behandling med Rebif, og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer. Disse kontrollene bør gjøres oftere når pasienten behandles med Rebif 44 mikrogram.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Pasienter som behandles med Rebif, kan utvikle nye eller forverrede sykdomstilstander i skjoldbruskkjertelen. Derfor anbefales det å foreta kontroll av skjoldbruskkjertelen før oppstart av behandlingen samt hver 6.-12. måned dersom det foreligger en sykdomstilstand. Hvis resultatet er normalt før behandlingen starter, er rutinekontroll ikke nødvendig men bør utføres hvis det oppstår kliniske tegn på nedsatt funksjon hos skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- eller leversvikt samt alvorlig benmargssuppresjon

Forsiktighet og nøye kontroll bør iakttas hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt samt ved alvorlig benmargssuppresjon.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a kan utvikles under behandlingen. Den eksakte forekomsten av antistoffer er ennå ukjent. Kliniske data antyder at ca. 13 til 14 % av pasientene utvikler vedvarende antistoffer mot interferon beta-1a i løpet av 24 til 48 måneders behandling med Rebif 44 mikrogram. Forekomst av antistoffer har vist seg å redusere den farmakodynamiske responsen på interferon beta-1a (beta-2-mikroglobulin og neopterin). Den kliniske betydningen av antistoffene er ikke fullt klarlagt, men er forbundet med redusert effekt både klinisk og målt ved MRI. Hos pasienter som svarer dårlig på behandlingen med Rebif, og som samtidig har utviklet nøytraliserende antistoffer, bør behandlende lege vurdere nytten av fortsatt terapi.

Bruken av ulike analysemetoder for å påvise antistoffer samt ulike definisjoner for positivt antistoffsvar begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten mellom ulike preparater.

Andre former for multippel sklerose

Det er bare begrensede data om sikkerhet og effekt hos sengeliggende pasienter med multippel sklerose. Bruken av Rebif har foreløpig ikke blitt testet hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose, og Rebif skal derfor ikke brukes på disse pasientene.

Hjelpestoffer

*Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

*Benzylalkohol*

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Barn under 3 år skal overvåkes for pusteproblemer.

Opplys pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen av hjelpestoffet bezylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med interferon beta-1a hos mennesker.

Interferoner er vist å redusere aktiviteten til hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos både mennesker og dyr. En bør derfor utvise forsiktighet når en bruker Rebif i kombinasjon med preparater som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450 systemet for clearence, f.eks antiepileptika og visse antidepressiva.

Rebifs interaksjon med kortikosterioder eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) er ikke systematisk undersøkt. Kliniske studier viser at pasienter med multippel sklerose som får Rebif kan bruke kortikosteroider eller ACTH i forbindelse med akutte forverringer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra register og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering av interferon beta før unnfangelse eller eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Data ble samlet inn da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandlingen ble sannsynligvis avbrutt når graviditeten ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er derfor svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra dataene som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Rebif under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker, er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Rebif kan brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av Rebif vedrørende fertilitet er ikke undersøkt.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i sentralnervesystemet i forbindelse med behandling med interferon beta (f.eks svimmelhet) kan ha innvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Influensalignende syndrom er den vanligste bivirkningen forbundet med behandling med Rebif. Influensalignende symptomer viser seg å være mest fremtredende ved behandlingsstart og frekvensen avtar ved vedvarende behandling. Ca 70 % av pasientene som behandles med Rebif, får influensalignende symptomer typisk for interferon, innen de første 6 månedene etter oppstart av behandlingen. Omtrent 30 % av pasientene får også reaksjoner på injeksjonsstedet, hovedsakelig mild inflammasjon eller rødhet. Asymptomatisk økning av laboratorieparameter for leverfunksjon og reduksjon i antall hvite blodlegemer er også vanlig.

De fleste bivirkninger ved behandling med interferon beta-1a er vanligvis milde og reversible, og responderer bra på dosereduksjon. Ved tilfeller av alvorlige eller varige bivirkninger kan Rebifdosen midlertidig reduseres eller avbrytes, i samråd med legen.

Liste over bivirkninger

De oppførte bivikningene er identifisert i kliniske studier samt fra rapporter etter markedsføring *(en stjerne [*] indikerer bivirkninger som er identifisert under overvåking etter markedsføring)*. Følgende frekvensterminologi gjelder: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Nøytropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi |
| Sjeldne: | Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopen purpura / hemolytisk-uremisk syndrom* (klasseeffekt for interferon beta-preparater, se pkt. 4.4), pancytopeni* |

*Endokrine sykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen oftest forekommende som hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme |

*Forstyrrelser i immunsystemet*

| | |
|---|---|
| Sjeldne: | Anafylaktiske reaksjoner* |

*Sykdommer i lever og galleveier*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Asymptomatisk økning av transaminaser |
| Vanlige: | Alvorlig økning av transaminaser |
| Mindre vanlige: | Hepatitt med eller uten ikterus* |
| Sjeldne: | Leversvikt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt* |

*Psykiatriske lidelser:*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Depresjon, søvnløshet |
| Sjeldne: | Selvmordsforsøk* |

*Nevrologiske sykdommer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Hodepine |
| Mindre vanlige: | Krampeanfall* |
| Frekvens ikke kjent: | Forbigående nevrologiske symptomer (som hypoestesi, muskelkramper, parestesi, vanskeligheter med å gå, skjelettmuskulær stivhet) som kan ligne multippel sklerose eksaserbasjon* |

*Øyesykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Vaskulære sykdommer i retina (eks. retinopati, cotton wool spots (skade på retina), obstruksjon av retinal arterie eller vene)* |

*Karsykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Tromboemboliske hendelser* |

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dyspne* |
| Frekvens ikke kjent: | Pulmonal arteriell hypertensjon* (klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor) |

*Gastrointestinale sykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Diare, oppkast, kvalme |

*Hud- og underhudssykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Kløe, utslett, erytematøst utslett, makulopapuløse utslett, alopeci* |
| Mindre vanlige: | Urtikaria* |
| Sjeldne: | Quinckes ødem (angioødem)*, erythema multiforme*, erythema mulitforme-lignende hudreaksjoner*, Stevens-Johnsons syndrom* |

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Muskelsmerter, leddsmerter |
| Sjeldne: | Legemiddelindusert lupus erythematosus* |

*Sykdommer i nyre og urinveier*

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

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Inflammasjon på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer |
| Vanlige: | Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, stivhet, feber |
| Mindre vanlige: | Nekrose på injeksjonsstedet, indurasjon/hevelse på injeksjonsstedet, abcess på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet*, økt svetting* |
| Sjeldne: | Cellulitt på injeksjonsstedet* |
| Frekvens ikke kjent: | Pannikulitt (oppsto på injeksjonsstedet) |

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En begrenset mengde sikkerhetsdata antyder at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (2 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Klasseeffekter

Behandling med interferoner er assosiert med anorexi, svimmelhet, angst, arytmi, vasodilatasjon og palpitasjon, menoragi og metroragi. En økt dannelse av autoantistoffer kan oppstå ved behandling med interferon beta.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten innlegges på sykehus til observasjon og eventuelt gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner som har både immunomodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvensen som endogent humant interferon beta. Det fremstilles i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller), og er derfor glykosylert som det naturlige proteinet.

Man ser uttalte farmakodynamiske effekter av Rebif uavhengig av adminstrasjonsform. Etter en enkelt dose ser man i løpet av 24 timer en økt aktivitet av 2-5A syntetase både intracellulært og i serum. I tillegg sees en økt serumkonsentrasjon av beta-2-mikroglobulin og neopterin. Innen to døgn begynner konsentrasjonene å avta. Intramuskulær og subkutan adminstrasjon gir en likeverdig respons. Etter gjentatte doseringer subkutant med samme dose 4 ganger hver 48. time forblir den biologiske responsen forhøyet, men viser ingen tegn til toleranseutvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2', 5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induseres av interferon beta-1a etter subkutane doser administrert til friske frivillige forsøkspersoner. Tid-til-topp-konsentrasjoner etter én enkel subkutan injeksjon var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1 og OAS2-genuttrykk. Topper med tilsvarende høyde og tid ble observert for de fleste markører etter første og sjette administrasjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til Rebif ved multippel sklerose er ikke avklart.

Enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multippel sklerose
En 2-års kontrollert klinisk studie med Rebif ble gjennomført hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som antydet demyelinering på grunn av multippel sklerose. Pasientene som deltok i studien hadde minst to klinisk stumme lesjoner i T2-vektet MRI-skanning, med en størrelse på minst 3 mm, der minst én var oval eller periventrikulær eller infratentorial.Alle andre sykdommer enn multippel sklerose, som bedre ville forklare pasientens tegn og symptomer, måtte utelukkes.

Pasientene ble randomisert dobbel-blindet til enten Rebif 44 mikrogram gitt tre ganger per uke, Rebif 44 mikrogram én gang per uke eller placebo. Hvis det oppstod enda en klinisk demyelinerende hendelse som bekreftet definitiv multippel sklerose, skiftet pasientene til anbefalt dosering på Rebif 44 mikrogram tre ganger per uke som *"open label"*, mens blindingen ble opprettholdt med tanke på opprinnelig randomisering.

Effektresultatene fra denne studien med Rebif 44 mikrogram gitt tre ganger per uke, sammenlignet med placebo, var som følger:

| **Parameter statistikk** | **Behandling** | | **Sammenligning av behandling Rebif 44 µg tiw versus placebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n=171)** | **Rebif 44 µg tiw (n=171)** | **Risiko-reduksjon** | **Cox Proporsjonal Hasardrate [95 % KI]** | **Log-Rank p-verdi** |
| **Konvertering til McDonald (2005)** | | | | | |
| Antall hendelser | 144 | 106 | | | |
| KM-estimat | 85,8 % | 62,5 % | 51 % | 0,49 [0,38;0,64] | <0,001 |
| **Konvertering til CDMS** | | | | | |
| Antall hendelser | 60 | 33 | | | |
| KM-estimat | 37,5 % | 20,6 % | 52 % | 0,48 [0,31;0,73] | <0,001 |
| **Gjennomsnittlige kombinerte unike aktive lesjoner per individ per skanning under den dobbelt-blindede perioden** | | | | | |
| Minste kvadrats metode (SE) | 2,59 (0,30) | 0,50 (0,06) | 81 % | 0,19 [0,14;0,26]* | <0,001 |
| tiw: tre ganger per uke, KI: Konfidensintervall<br>* Minste kvadrats metode (95 % KI) | | | | | |

Per i dag finnes det ikke veletablerte definisjoner for høyrisikopasienter, selv om en mer konservativ tilnærming er å akseptere minst ni T2 hyperintense lesjoner i den opprinnelige skanningen og minst en ny T2 eller en ny Gd-forsterket lesjon på en oppfølgende skanning utført minst 1 måned etter den opprinnelige skanningen. Behandlingen bør uansett kun vurderes for pasienter som klassifiseres som høyrisikopasienter.

Relapserende/remitterende multippel sklerose

Sikkerhets og effektstudier er gjort på pasienter med relapserende/remitterende multippel sklerose i doser fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE) gitt subkutant tre ganger i uken. Ved godkjent dosering har Rebif 44 mikrogram minsket forekomsten (ca 30 % innen 2 år) og alvorlighetsgraden av kliniske tilbakefall hos pasienter med minst 2 eksaserbasjoner i de to siste årene og med EDSS på 0-5,0 ved oppstart. Andelen pasienter med forverring av funksjonsnedsettelsen, definert ved økning med minst et punkt i EDSS bekreftet tre måneder senere, minsket fra 39 % (placebo) til 27 % (Rebif 44 mikrogram). Etter 4 år ble gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate redusert med 22 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 22 mikrogram og 29 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe pasienter som ble behandlet med placebo i 2 år og deretter enten Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundær progressiv multippel sklerose

Rebif hadde ingen signifikant effekt på forverring av funksjonsnedsettelsen, men attakkraten ble redusert med ca 30 %, i en 3-årsstudie med pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose, (EDSS 3-6,5) med påvist klinisk progresjon de foregående 2 år, og som ikke hadde hatt relapser de siste 8 ukene. Delte man inn pasientpopulasjonen i 2 subgrupper (de med og de uten attakk under 2-årsperioden før studieinklusjonen), så man ingen effekt på funksjonsnedsettelse hos pasienter uten attakk. Hos pasienter med attakk, ble andelen med forverring av funksjonsnedsettelse ved studieslutt, redusert fra 70 % (placebo) til 57 % (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombinert). Disse resultatene som ble oppnådd i en subgruppe pasienter ”a posteriori” bør tolkes med forsiktighet.

Primær progressiv multippel sklerose

Rebif er ennå ikke undersøkt på pasienter med primær progressiv multippel sklerose og bør ikke brukes på disse pasientene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs administrasjon hos friske personer viser interferon beta-1a en meget klar multieksponentiell reduksjon av konsentrasjonen, der serumnivåene er proporsjonale med den gitte dosen. Subkutan og intramuskulær adminstrasjon av Rebif gir en ekvivalent eksponering for interferon beta.

Distribusjon
Maksimumskonsentrasjoner av rebif ble typisk observert etter 8 timer etter gjentatte subkutane injeksjoner på 22 og 44 mikrogram, men dette varierte stort.

Eliminasjon
Etter gjentatte subkutane doser hos friske frivillige økte hoved-PK-parameterne ($AUC_{tau}$ og $C_{max}$) proporsjonalt i forhold til den økte dosen fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerte tilsynelatende halveringstiden er 50 til 60 timer, hvilket er i tråd med akkumuleringen observert etter flere doseringer.

Metabolisme
Interferon beta-1a blir metabolisert og utskilt hovedsakelig via lever og nyrer.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Rebif er ikke blitt undersøkt for karsinogenisitet.

En studie på embryo-/fostertoksisitet hos aper har ikke vist tegn på reproduksjonsskader. En økt risiko for abort er rapportert i dyrestudier med andre interferon alfa og beta. Det foreligger ingen informasjon om effekt av interferon beta-1a på mannlig fertilitet.

# 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

## 6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker.

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

18 måneder.
Etter første injeksjon: brukes innen 28 dager.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Unngå plassering i nærheten av kjøleelement. Skal ikke fryses. Oppbevar sylinderampullen i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Applikatoren (RebiSmart) inneholdende en ferdigfylt sylinderampulle med Rebif må oppbevares i applikatorens oppbevaringsboks i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Med tanke på reisevirksomhet, kan pasienten ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderampuller (type 1 glass), med stempelpropp (gummi) og med krympelokk (aliminium og halobutylgummi) inneholdende 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakning med 4 eller 12 sylinderampuller.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske, oppløsningen i de ferdigfylte sylinderampullene er ferdig til bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat. For oppbevaring av applikatoren med sylinderampullen, se pkt. 6.4.

Til flergangsbruk. Kun klar til opaliserende oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

# 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

# 8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/009
EU/1/98/063/019

# 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1998
Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

# 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a** i 0,5 ml oppløsning.

* Millioner internasjonale enheter, målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som er kalibrert mot den gjeldende internasjonale NIH-standarden (GB-23-902-531).
** Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 2,5 mg benzylalkohol per 0,5 ml dose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Klar til opaliserende oppløsning, med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet 250 til 450 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Rebif er indisert for behandling av pasienter med relapserende multippel sklerose. I kliniske studier ble dette vist ved to eller flere akutte eksaserbasjoner i løpet av de to siste årene (se avsnitt 5.1).

Det er ikke vist effekt hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke er attakkpreget (se pkt 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Rebif er tilgjengelig i to styrker: 22 mikrogram og 44 mikrogram.

For pasienter som starter behandling med Rebif, finnes pakninger med Rebif 22 mikrogram og Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som muliggjør automatisk dosetitrering spesialtilpasset pasientens behov i den første behandlingsmåneden.

Dosering

Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlende spesialists vurdering ikke tolererer høyere dose.

Ved oppstart av behandlingen anbefales det å foreta en gradvis opptrapping av dosen slik at man utvikler toleranse og dermed reduserer bivirkningene.

*Pediatrisk populasjon*
Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlet imidlertid inn sikkerhetsdata på Rebif fra medisinske registreringer hos barn (n=52) og ungdom (n=255). Resultatene fra denne studien antyder at sikkerhetsprofilen for barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Rebif hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Rebif bør ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

RebiDose er en ferdigfylt penn for subkutan injeksjon. Den er ment for engangsbruk og skal kun brukes etter grundig opplæring av pasient og/eller omsorgsperson.

For administrering av Rebif med RebiDose, følg instruksjonene som gis i pakningsvedlegget.

For å redusere de influensalignende symptomene som er forbundet med administrasjon av Rebif, kan et analgetikum med antipyretisk effekt gis både før og inntil 24 timer etter hver injeksjon.

På nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lang tid behandlingen bør vare. Sikkerhet og effekt er ikke vist gjennom studier på mer enn 4 år. Det anbefales at pasienten evalueres i det minste hvert annet år i den første 4-årsperioden, for så å vurdere på individuell basis om behandlingen skal fortsette.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig depresjon og/eller suicidale tanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingstart bør pasienten informeres om de hyppigste bivirkningene som oppstår i forbindelse med interferon beta-behandling, slik som influensalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomene er mest uttalt i starten og avtar i frekvens og alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå noen uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies) og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

Depresjon og suicidale tanker

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt eller har depressive lidelser, og særlig hos de med tidligere suicidale tanker (se pkt. 4.3).
Depresjon og suicidale tanker kan opptre i økt grad hos pasienter med multippel sklerose samt ved behandling med interferon. Pasienter som behandles med Rebif bør rådes til å straks ta kontakt med legen dersom vedkommende merker depressive symptomer og/eller suicidale tanker. Pasienter som viser tegn på depresjon skal følges nøye under behandlingen med Rebif og få nødvendig behandling for sin depresjon. I slike tilfeller bør seponering av Rebif vurderes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfall

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt krampeanfall og til dem som behandles med antiepileptika, spesielt dersom epilepsien ikke er tilfredsstillende kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesykdommer

Pasienter som lider av hjertesykdommer, som angina pectoris, hjertesvikt eller arytmi, bør følges nøye for å avdekke en eventuell forverring av den kliniske tilstanden i forbindelse med oppstart av behandlingen. Influensalignende symptomer, som er assosiert med interferon beta-1a-behandling, kan innebære en ekstra belastning hos pasienter med hjertesykdom.

Nekrose på injeksjonsstedet

Pasienter som bruker Rebif kan få nekrose på injeksjonsstedet. (se pkt. 4.8.). For å redusere risikoen for dette bør en anbefale pasienten å:
- bruke en aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonsstedet hver gang

En bør foreta en regelmessig gjennomgang av injeksjonsmetoden med pasienter som foretar injeksjonene selv og da spesielt med dem som har hatt reaksjoner.

Dersom pasienten får sprekker i huden og hovner opp eller om injeksjonsstedet begynner å væske, skal pasienten straks kontakte lege før behandlingen fortsetter. Dersom pasienten har flere lesjoner i huden, bør behandlingen avbrytes inntil skaden er blitt tilhelet. Pasienter med en enkelt hudskade kan fortsette, under forutsetning av at nekrosen ikke er for omfattende.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske utprøvinger med Rebif var asymptomatisk økning av hepatiske transaminaser (særlig alaninaminotransferase (ALAT)) vanlig. 1-3 % av pasientene fikk en økning av hepatiske transaminaser til over 5 ganger øvre normalgrense. Ved fravær av kliniske symptomer, skal serumnivåene av ALAT følges fra før start av behandlingen, ved 1, 3 og 6 måneder under behandlingen og deretter regelmessig. Dosereduksjon bør overveies hvis ALAT stiger over 5 ganger øvre normalgrense, og gradvis økes igjen når enzymnivået normaliseres. Behandling med Rebif bør innledes med forsiktighet hos pasienter som har hatt signifikant leversykdom, kliniske tegn på aktiv leversykdom, alkoholmisbruk eller forhøyet serum ALAT (>2,5 ganger øvre normalgrense). Behandling med Rebif skal stoppes hvis ikterus eller andre kliniske symptomer på nedsatt leverfunksjon oppstår.

Liksom andre interferon beta kan Rebif forårsake alvorlige leverskader, inklusiv akutt leversvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av alvorlig leverskade oppsto i løpet av de seks første månedene av behandlingen. Mekanismen for den sjeldne bivirkningen symptomatisk leverdysfunksjon er ikke kjent. Ingen spesifikke risikofaktorer er identifisert.

Sykdommer i nyre og urinveier

*Nefrotisk syndrom*

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Rebif bør vurderes.

Unormale laboratorieverdier

Det kan oppstå unormale laboratorieverdier ved bruk av interferoner. Foruten vanlige laboratorieprøver for kontroll av pasienter med MS, anbefales kontroll av leverenzymer og måling av Hb med differensialtelling og blodplatetelling med jevnlige intervaller (1, 3 og 6 måneder) etter oppstart av behandling med Rebif, og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Pasienter som behandles med Rebif, kan utvikle nye eller forverrede sykdomstilstander i skjoldbruskkjertelen. Derfor anbefales det å foreta kontroll av skjoldbruskkjertelen før oppstart av behandlingen samt hver 6.-12. måned dersom det foreligger en sykdomstilstand. Hvis resultatet er normalt før behandlingen starter, er rutinekontroll ikke nødvendig men bør utføres hvis det oppstår kliniske tegn på nedsatt funksjon hos skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- eller leversvikt samt alvorlig benmargssuppresjon

Forsiktighet og nøye kontroll bør iakttas hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt samt ved alvorlig benmargssuppresjon.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a kan utvikles under behandlingen. Den eksakte forekomsten av antistoffer er ennå ukjent. Kliniske data antyder at ca. 24 % av pasientene utvikler vedvarende antistoffer mot interferon beta-1a i løpet av de første 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram. Forekomst av antistoffer har vist seg å redusere den farmakodynamiske responsen på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Den kliniske betydningen av antistoffene er ikke fullt klarlagt, men de kan være forbundet med nedsatt effekt både klinisk og målt ved MRI. Hos pasienter som svarer dårlig på behandlingen med Rebif og som samtidig har utviklet nøytraliserende antistoffer, bør behandlende lege vurdere nytten av fortsatt terapi.

Bruken av ulike analysemetoder for å påvise antistoffer samt ulike definisjoner for positivt antistoffsvar begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten mellom ulike preparater.

Andre former for multippel sklerose

Det er bare begrensede data om sikkerhet og effekt hos sengeliggende pasienter med multippel sklerose. Bruken av Rebif har foreløpig ikke blitt testet hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose, og Rebif skal derfor ikke brukes på disse pasientene.

Hjelpestoffer

*Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

*Benzylalkohol*

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Barn under 3 år skal overvåkes for pusteproblemer.

Opplys pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen av hjelpestoffet bezylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med interferon beta-1a hos mennesker.

Interferoner er vist å redusere aktiviteten til hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos både mennesker og dyr. En bør derfor utvise forsiktighet når en bruker Rebif i kombinasjon med preparater som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450 systemet for clearence, f.eks antiepileptika og visse antidepressiva.

Rebifs interaksjon med kortikosterioder eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) er ikke systematisk undersøkt. Kliniske studier viser at pasienter med multippel sklerose som får Rebif kan bruke kortikosteroider eller ACTH i forbindelse med akutte forverringer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra register og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering av interferon beta før unnfangelse eller eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Data ble samlet inn da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandlingen ble sannsynligvis avbrutt når graviditeten ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er derfor svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra dataene som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Rebif under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker, er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Rebif kan brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av Rebif vedrørende fertilitet er ikke undersøkt.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i sentralnervesystemet i forbindelse med behandling med interferon beta (f.eks svimmelhet) kan ha innvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Influensalignende syndrom er den vanligste bivirkningen forbundet med behandling med Rebif. Influensalignende symptomer viser seg å være mest fremtredende ved behandlingsstart og frekvensen avtar ved vedvarende behandling. Ca 70 % av pasientene som behandles med Rebif, får influensalignende symptomer typisk for interferon, innen de første 6 månedene etter oppstart av behandlingen. Omtrent 30 % av pasientene får også reaksjoner på injeksjonsstedet, hovedsakelig mild inflammasjon eller rødhet. Asymptomatisk økning av laboratorieparameter for leverfunksjon og reduksjon i antall hvite blodlegemer er også vanlig.

De fleste bivirkninger ved behandling med interferon beta-1a er vanligvis milde og reversible, og responderer bra på dosereduksjon. Ved tilfeller av alvorlige eller varige bivirkninger kan Rebifdosen midlertidig reduseres eller avbrytes, i samråd med legen.

Liste over bivirkninger

De oppførte bivikningene er identifisert i kliniske studier samt fra rapporter etter markedsføring *(en stjerne [*] indikerer bivirkninger som er identifisert under overvåking etter markedsføring)*. Følgende frekvensterminologi gjelder: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Nøytropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi |
| Sjeldne: | Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopen purpura / hemolytisk-uremisk syndrom* (klasseeffekt for interferon beta-preparater, se pkt. 4.4), pancytopeni* |

*Endokrine sykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen oftest forekommende som hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme |

*Forstyrrelser i immunsystemet*

| | |
|---|---|
| Sjeldne: | Anafylaktiske reaksjoner* |

*Sykdommer i lever og galleveier*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Asymptomatisk økning av transaminaser |
| Vanlige: | Alvorlig økning av transaminaser |
| Mindre vanlige: | Hepatitt med eller uten ikterus* |
| Sjeldne: | Leversvikt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt* |

*Psykiatriske lidelser:*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Depresjon, søvnløshet |
| Sjeldne: | Selvmordsforsøk* |

*Nevrologiske sykdommer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Hodepine |
| Mindre vanlige: | Krampeanfall* |
| Frekvens ikke kjent: | Forbigående nevrologiske symptomer (som hypoestesi, muskelkramper, parestesi, vanskeligheter med å gå, skjelettmuskulær stivhet) som kan ligne multippel sklerose eksaserbasjon* |

*Øyesykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Vaskulære sykdommer i retina (eks. retinopati, cotton wool spots (skade på retina), obstruksjon av retinal arterie eller vene)* |

*Karsykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Tromboemboliske hendelser* |

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dyspne* |
| Frekvens ikke kjent: | Pulmonal arteriell hypertensjon* (klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor) |

*Gastrointestinale sykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Diare, oppkast, kvalme |

*Hud- og underhudssykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Kløe, utslett, erytematøst utslett, makulopapuløse utslett, alopeci* |
| Mindre vanlige: | Urtikaria* |
| Sjeldne: | Quinckes ødem (angioødem)*, erythema multiforme*, erythema mulitforme-lignende hudreaksjoner*, Stevens-Johnsons syndrom* |

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Muskelsmerter, leddsmerter |
| Sjeldne: | Legemiddelindusert lupus erythematosus* |

*Sykdommer i nyre og urinveier*

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

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Inflammasjon på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer |
| Vanlige: | Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, stivhet, feber |
| Mindre vanlige: | Nekrose på injeksjonsstedet, indurasjon/hevelse på injeksjonsstedet, abcess på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet*, økt svetting* |
| Sjeldne: | Cellulitt på injeksjonsstedet* |
| Frekvens ikke kjent: | Pannikulitt (oppsto på injeksjonsstedet) |

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En begrenset mengde sikkerhetsdata antyder at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (2 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Klasseeffekter

Behandling med interferoner er assosiert med anorexi, svimmelhet, angst, arytmi, vasodilatasjon og palpitasjon, menoragi og metroragi. En økt dannelse av autoantistoffer kan oppstå ved behandling med interferon beta.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### 4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten innlegges på sykehus til observasjon og eventuelt gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner som har både immunomodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvensen som endogent humant interferon beta. Det fremstilles i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller), og er derfor glykosylert som det naturlige proteinet.

Man ser uttalte farmakodynamiske effekter av Rebif uavhengig av adminstrasjonsform. Etter en enkelt dose ser man i løpet av 24 timer en økt aktivitet av 2-5A syntetase både intracellulært og i serum. I tillegg sees en økt serumkonsentrasjon av beta-2-mikroglobulin og neopterin. Innen to døgn begynner konsentrasjonene å avta. Intramuskulær og subkutan adminstrasjon gir en likeverdig respons. Etter gjentatte doseringer subkutant med samme dose 4 ganger hver 48. time forblir den biologiske responsen forhøyet, men viser ingen tegn til toleranseutvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2', 5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induseres av interferon beta-1a etter subkutane doser administrert til friske frivillige forsøkspersoner. Tid-til-topp-konsentrasjoner etter én enkel subkutan injeksjon var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1 og OAS2-genuttrykk. Topper med tilsvarende høyde og tid ble observert for de fleste markører etter første og sjette administrasjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til Rebif ved multippel sklerose er ikke avklart.

Relapserende/remitterende multippel sklerose

Sikkerhets og effektstudier er gjort på pasienter med relapserende/remitterende multippel sklerose i doser fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE) gitt subkutant tre ganger i uken. Ved godkjent dosering har Rebif 22 mikrogram minsket forekomsten (ca 30 % innen 2 år) og alvorlighetsgraden av kliniske tilbakefall hos pasienter med minst 2 eksaserbasjoner i de to siste årene og med EDSS på 0-5,0 ved oppstart. Andelen pasienter med forverring av funksjonsnedsettelsen, definert ved økning med minst et punkt i EDSS bekreftet tre måneder senere, minsket fra 39 % (placebo) til 30 % (Rebif 22 mikrogram). Etter 4 år ble gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate redusert med 22 % hos pasienter som

ble behandlet med Rebif 22 mikrogram og 29 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe pasienter som ble behandlet med placebo i 2 år og deretter enten Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundær progressiv multippel sklerose

Rebif hadde ingen signifikant effekt på forverring av funksjonsnedsettelsen, men attakkraten ble redusert med ca 30 %, i en 3-årsstudie med pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose, (EDSS 3-6,5) med påvist klinisk progresjon de foregående 2 år, og som ikke hadde hatt relapser de siste 8 ukene. Delte man inn pasientpopulasjonen i 2 subgrupper (de med og de uten attakk under 2-årsperioden før studieinklusjonen), så man ingen effekt på funksjonsnedsettelse hos pasienter uten attakk. Hos pasienter med attakk, ble andelen med forverring av funksjonsnedsettelse ved studieslutt, redusert fra 70 % (placebo) til 57 % (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombinert). Disse resultatene som ble oppnådd i en subgruppe pasienter ”a posteriori” bør tolkes med forsiktighet

Primær progressiv multippel sklerose

Rebif er ennå ikke undersøkt på pasienter med primær progressiv multippel sklerose og bør ikke brukes på disse pasientene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs administrasjon hos friske personer viser interferon beta-1a en meget klar multieksponentiell reduksjon av konsentrasjonen, der serumnivåene er proporsjonale med den gitte dosen. Subkutan og intramuskulær adminstrasjon av Rebif gir en ekvivalent eksponering for interferon beta.

Distribusjon
Maksimumskonsentrasjoner av rebif ble typisk observert etter 8 timer etter gjentatte subkutane injeksjoner på 22 og 44 mikrogram, men dette varierte stort.

Eliminasjon
Etter gjentatte subkutane doser hos friske frivillige økte hoved-PK-parameterne ($AUC_{tau}$ og $C_{max}$) proporsjonalt i forhold til den økte dosen fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerte tilsynelatende halveringstiden er 50 til 60 timer, hvilket er i tråd med akkumuleringen observert etter flere doseringer.

Metabolisme
Interferon beta-1a blir metabolisert og utskilt hovedsakelig via lever og nyrer.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Rebif er ikke blitt undersøkt for karsinogenisitet.

En studie på embryo-/fostertoksisitet hos aper har ikke vist tegn på reproduksjonsskader. En økt risiko for abort er rapportert i dyrestudier med andre interferon alfa og beta. Det foreligger ingen informasjon om effekt av interferon beta-1a på mannlig fertilitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker.

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

18 måneder.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Unngå plassering i nærheten av kjøleelement. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Med tanke på reisevirksomhet, kan pasienten ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml type 1 glassprøyter med kanyle i rustfritt stål. Inneholder 0,5 ml oppløsning.
Sprøyten er forseglet i en engangs penninjektor kalt RebiDose.

Pakningstyper med 1, 3 eller 12 ferdigfylte penner.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske, oppløsningen i de ferdigfylte pennene er ferdig til bruk. Boksen inneholder et pakningsvedlegg med alle instruksjoner for bruk og håndtering.

Kun til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1998
Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 44 mikrogram (12 MIE*∗) interferon beta-1a** i 0,5 ml oppløsning.

* Millioner internasjonale enheter, målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som er kalibrert mot den gjeldende internasjonale NIH-standarden (GB-23-902-531).
** Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 2,5 mg benzylalkohol per 0,5 ml dose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Klar til opaliserende oppløsning, med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet 250 til 450 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Rebif er indisert for behandling av

- pasienter med en enkeltstående demyelinerende hendelse med aktiv inflammatorisk prosess, dersom alternative diagnoser er utelukket, og dersom det er fastslått at de har høy risiko for å utvikle klinisk definitiv multippel sklerose (se pkt. 5.1)
- pasienter med relapserende multippel sklerose. I kliniske studier ble dette vist ved to eller flere akutte eksaserbasjoner i løpet av de to siste årene (se avsnitt 5.1).

Det er ikke vist effekt hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke er attakkpreget (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Rebif er tilgjengelig i to styrker: 22 mikrogram og 44 mikrogram.

For pasienter som starter behandling med Rebif, finnes pakninger med Rebif 22 mikrogram og Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som muliggjør automatisk dosetitrering spesialtilpasset pasientens behov i den første behandlingsmåneden.

Dosering

Ved oppstart av behandlingen med Rebif, anbefales det at pasientene starter med en subkutan dose på 8,8 mikrogram. For å utvikle toleranse og dermed redusere bivirkningene, anbefales det å øke dosen til måldosen over en periode på 4 uker i samsvar med planen nedenfor:

| | Anbefalt titrering (% av endelig dose) | Titreringsdose for Rebif 44 mikrogram tre ganger per uke (tiw) |
|---|---|---|
| Uke 1-2 | 20 % | 8,8 mikrogram tiw |
| Uke 3-4 | 50 % | 22 mikrogram tiw |
| Uke 5+ | 100 % | 44 mikrogram tiw |

*Første demyelinerende hendelse*
Doseringen for pasienter som har hatt en første demyelinerende hendelse, er 44 mikrogram Rebif gitt tre ganger per uke ved subkutan injeksjon.

*Relapserende multippel sklerose*
Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlende spesialists vurdering ikke tolererer høyere dose.

*Pediatrisk populasjon*
Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlet imidlertid inn sikkerhetsdata på Rebif fra medisinske registreringer hos barn (n=52) og ungdom (n=255). Resultatene fra denne studien antyder at sikkerhetsprofilen for barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Rebif hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Rebif bør ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

RebiDose er en ferdigfylt penn for subkutan injeksjon. Den er ment for engangsbruk og skal kun brukes etter grundig opplæring av pasient og/eller omsorgsperson.

For administrering av Rebif med RebiDose, følg instruksjonene som gis i pakningsvedlegget.

For å redusere de influensalignende symptomene som er forbundet med administrasjon av Rebif, kan et analgetikum med antipyretisk effekt gis både før og inntil 24 timer etter hver injeksjon.

På nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lang tid behandlingen bør vare. Sikkerhet og effekt er ikke vist gjennom studier på mer enn 4 år. Det anbefales at pasienten evalueres i det minste hvert annet år i den første 4-årsperioden, for så å vurdere på individuell basis om behandlingen skal fortsette.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig depresjon og/eller suicidale tanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingstart bør pasienten informeres om de hyppigste bivirkningene som oppstår i forbindelse med interferon beta-behandling, slik som influensalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomene er mest uttalt i starten og avtar i frekvens og alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå noen uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies) og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

Depresjon og suicidale tanker

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt eller har depressive lidelser, og særlig hos de med tidligere suicidale tanker (se pkt. 4.3).
Depresjon og suicidale tanker kan opptre i økt grad hos pasienter med multippel sklerose samt ved behandling med interferon. Pasienter som behandles med Rebif bør rådes til å straks ta kontakt med legen dersom vedkommende merker depressive symptomer og/eller suicidale tanker. Pasienter som viser tegn på depresjon skal følges nøye under behandlingen med Rebif og få nødvendig behandling for sin depresjon. I slike tilfeller bør seponering av Rebif vurderes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfall

Rebif skal administreres med forsiktighet til pasienter som har hatt krampeanfall og til dem som behandles med antiepileptika, spesielt dersom epilepsien ikke er tilfredsstillende kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesykdommer

Pasienter som lider av hjertesykdommer, som angina pectoris, hjertesvikt eller arytmi, bør følges nøye for å avdekke en eventuell forverring av den kliniske tilstanden i forbindelse med oppstart av behandlingen. Influensalignende symptomer, som er assosiert med interferon beta-1a-behandling, kan innebære en ekstra belastning hos pasienter med hjertesykdom.

Nekrose på injeksjonsstedet

Pasienter som bruker Rebif kan få nekrose på injeksjonsstedet. (se pkt. 4.8.). For å redusere risikoen for dette bør en anbefale pasienten å:

- bruke en aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonsstedet hver gang

En bør foreta en regelmessig gjennomgang av injeksjonsmetoden med pasienter som foretar injeksjonene selv og da spesielt med dem som har hatt reaksjoner.

Dersom pasienten får sprekker i huden og hovner opp eller om injeksjonsstedet begynner å væske, skal pasienten straks kontakte lege før behandlingen fortsetter. Dersom pasienten har flere lesjoner i huden, bør behandlingen avbrytes inntil skaden er blitt tilhelet. Pasienter med en enkelt hudskade kan fortsette, under forutsetning av at nekrosen ikke er for omfattende.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske utprøvinger med Rebif var asymptomatisk økning av hepatiske transaminaser (særlig alaninaminotransferase (ALAT)) vanlig. 1-3 % av pasientene fikk en økning av hepatiske transaminaser til over 5 ganger øvre normalgrense. Ved fravær av kliniske symptomer, skal serumnivåene av ALAT følges fra før start av behandlingen, ved 1, 3 og 6 måneder under behandlingen og deretter regelmessig. Dosereduksjon bør overveies hvis ALAT stiger over 5 ganger øvre normalgrense, og gradvis økes igjen når enzymnivået normaliseres. Behandling med Rebif bør innledes med forsiktighet hos pasienter som har hatt signifikant leversykdom, kliniske tegn på aktiv leversykdom, alkoholmisbruk eller forhøyet serum ALAT (>2,5 ganger øvre normalgrense). Behandling med Rebif skal stoppes hvis ikterus eller andre kliniske symptomer på nedsatt leverfunksjon oppstår.

Liksom andre interferon beta kan Rebif forårsake alvorlige leverskader, inklusiv akutt leversvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av alvorlig leverskade oppsto i løpet av de seks første månedene av behandlingen. Mekanismen for den sjeldne bivirkningen symptomatisk leverdysfunksjon er ikke kjent. Ingen spesifikke risikofaktorer er identifisert.

Sykdommer i nyre og urinveier

*Nefrotisk syndrom*

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Rebif bør vurderes.

Unormale laboratorieverdier

Det kan oppstå unormale laboratorieverdier ved bruk av interferoner. Dette forekommer noe oftere med Rebif 44 enn med Rebif 22 mikrogram. Foruten vanlige laboratorieprøver for kontroll av pasienter med MS, anbefales kontroll av leverenzymer og måling av Hb med differensialtelling og blodplatetelling med regelmessige intervaller (1, 3 og 6 måneder) etter oppstart av behandling med Rebif, og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer. Disse kontrollene bør gjøres oftere når pasienten behandles med Rebif 44 mikrogram.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Pasienter som behandles med Rebif, kan utvikle nye eller forverrede sykdomstilstander i skjoldbruskkjertelen. Derfor anbefales det å foreta kontroll av skjoldbruskkjertelen før oppstart av behandlingen samt hver 6.-12. måned dersom det foreligger en sykdomstilstand. Hvis resultatet er normalt før behandlingen starter, er rutinekontroll ikke nødvendig men bør utføres hvis det oppstår kliniske tegn på nedsatt funksjon hos skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- eller leversvikt samt alvorlig benmargssuppresjon

Forsiktighet og nøye kontroll bør iakttas hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt samt ved alvorlig benmargssuppresjon.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a kan utvikles under behandlingen. Den eksakte forekomsten av antistoffer er ennå ukjent. Kliniske data antyder at ca. 13 til 14 % av pasientene utvikler vedvarende antistoffer mot interferon beta-1a i løpet av 24 til 48 måneders behandling med Rebif 44 mikrogram. Forekomst av antistoffer har vist seg å redusere den farmakodynamiske responsen på interferon beta-1a (beta-2-mikroglobulin og neopterin). Den kliniske betydningen av antistoffene er ikke fullt klarlagt, men er forbundet med redusert effekt både klinisk og målt ved MRI. Hos pasienter som svarer dårlig på behandlingen med Rebif, og som samtidig har utviklet nøytraliserende antistoffer, bør behandlende lege vurdere nytten av fortsatt terapi.

Bruken av ulike analysemetoder for å påvise antistoffer samt ulike definisjoner for positivt antistoffsvar begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten mellom ulike preparater.

Andre former for multippel sklerose

Det er bare begrensede data om sikkerhet og effekt hos sengeliggende pasienter med multippel sklerose. Bruken av Rebif har foreløpig ikke blitt testet hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose, og Rebif skal derfor ikke brukes på disse pasientene.

Hjelpestoffer

*Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

*Benzylalkohol*

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Barn under 3 år skal overvåkes for pusteproblemer.

Opplys pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen av hjelpestoffet bezylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med interferon beta-1a hos mennesker.

Interferoner er vist å redusere aktiviteten til hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos både mennesker og dyr. En bør derfor utvise forsiktighet når en bruker Rebif i kombinasjon med preparater som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450 systemet for clearence, f.eks antiepileptika og visse antidepressiva.

Rebifs interaksjon med kortikosterioder eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) er ikke systematisk undersøkt. Kliniske studier viser at pasienter med multippel sklerose som får Rebif kan bruke kortikosteroider eller ACTH i forbindelse med akutte forverringer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra register og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering av interferon beta før unnfangelse eller eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Data ble samlet inn da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandlingen ble sannsynligvis avbrutt når graviditeten ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er derfor svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra dataene som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Rebif under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker, er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Rebif kan brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av Rebif vedrørende fertilitet er ikke undersøkt.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i sentralnervesystemet i forbindelse med behandling med interferon beta (f.eks svimmelhet) kan ha innvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Influensalignende syndrom er den vanligste bivirkningen forbundet med behandling med Rebif. Influensalignende symptomer viser seg å være mest fremtredende ved behandlingsstart og frekvensen avtar ved vedvarende behandling. Ca 70 % av pasientene som behandles med Rebif, får influensalignende symptomer typisk for interferon, innen de første 6 månedene etter oppstart av behandlingen. Omtrent 30 % av pasientene får også reaksjoner på injeksjonsstedet, hovedsakelig mild inflammasjon eller rødhet. Asymptomatisk økning av laboratorieparameter for leverfunksjon og reduksjon i antall hvite blodlegemer er også vanlig.

De fleste bivirkninger ved behandling med interferon beta-1a er vanligvis milde og reversible, og responderer bra på dosereduksjon. Ved tilfeller av alvorlige eller varige bivirkninger kan Rebifdosen midlertidig reduseres eller avbrytes, i samråd med legen.

Liste over bivirkninger

De oppførte bivikningene er identifisert i kliniske studier samt fra rapporter etter markedsføring *(en stjerne [*] indikerer bivirkninger som er identifisert under overvåking etter markedsføring)*. Følgende frekvensterminologi gjelder: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Nøytropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi |
| Sjeldne: | Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopen purpura / hemolytisk-uremisk syndrom* (klasseeffekt for interferon beta-preparater, se pkt. 4.4), pancytopeni* |

*Endokrine sykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen oftest forekommende som hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme |

*Forstyrrelser i immunsystemet*

| | |
|---|---|
| Sjeldne: | Anafylaktiske reaksjoner* |

*Sykdommer i lever og galleveier*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Asymptomatisk økning av transaminaser |
| Vanlige: | Alvorlig økning av transaminaser |
| Mindre vanlige: | Hepatitt med eller uten ikterus* |
| Sjeldne: | Leversvikt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt* |

*Psykiatriske lidelser:*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Depresjon, søvnløshet |
| Sjeldne: | Selvmordsforsøk* |

*Nevrologiske sykdommer*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Hodepine |
| Mindre vanlige: | Krampeanfall* |
| Frekvens ikke kjent: | Forbigående nevrologiske symptomer (som hypoestesi, muskelkramper, parestesi, vanskeligheter med å gå, skjelettmuskulær stivhet) som kan ligne multippel sklerose eksaserbasjon* |

*Øyesykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Vaskulære sykdommer i retina (eks. retinopati, cotton wool spots (skade på retina), obstruksjon av retinal arterie eller vene)* |

*Karsykdommer*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Tromboemboliske hendelser* |

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

| | |
|---|---|
| Mindre vanlige: | Dyspne* |
| Frekvens ikke kjent: | Pulmonal arteriell hypertensjon* (klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor) |

*Gastrointestinale sykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Diare, oppkast, kvalme |

*Hud- og underhudssykdommer*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Kløe, utslett, erytematøst utslett, makulopapuløse utslett, alopeci* |
| Mindre vanlige: | Urtikaria* |
| Sjeldne: | Quinckes ødem (angioødem)*, erythema multiforme*, erythema mulitforme-lignende hudreaksjoner*, Stevens-Johnsons syndrom* |

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

| | |
|---|---|
| Vanlige: | Muskelsmerter, leddsmerter |
| Sjeldne: | Legemiddelindusert lupus erythematosus* |

*Sykdommer i nyre og urinveier*

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

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

| | |
|---|---|
| Svært vanlige: | Inflammasjon på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer |
| Vanlige: | Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, stivhet, feber |
| Mindre vanlige: | Nekrose på injeksjonsstedet, indurasjon/hevelse på injeksjonsstedet, abcess på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet*, økt svetting* |
| Sjeldne: | Cellulitt på injeksjonsstedet* |
| Frekvens ikke kjent: | Pannikulitt (oppsto på injeksjonsstedet) |

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle kliniske forsøk eller farmakokinetiske studier er utført på barn eller ungdom. En begrenset mengde sikkerhetsdata antyder at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (2 til 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

Klasseeffekter

Behandling med interferoner er assosiert med anorexi, svimmelhet, angst, arytmi, vasodilatasjon og palpitasjon, menoragi og metroragi. En økt dannelse av autoantistoffer kan oppstå ved behandling med interferon beta.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten innlegges på sykehus til observasjon og eventuelt gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner som har både immunomodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvensen som endogent humant interferon beta. Det fremstilles i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller), og er derfor glykosylert som det naturlige proteinet.

Man ser uttalte farmakodynamiske effekter av Rebif uavhengig av adminstrasjonsform. Etter en enkelt dose ser man i løpet av 24 timer en økt aktivitet av 2-5A syntetase både intracellulært og i serum. I tillegg sees en økt serumkonsentrasjon av beta-2-mikroglobulin og neopterin. Innen to døgn begynner konsentrasjonene å avta. Intramuskulær og subkutan adminstrasjon gir en likeverdig respons. Etter gjentatte doseringer subkutant med samme dose 4 ganger hver 48. time forblir den biologiske responsen forhøyet, men viser ingen tegn til toleranseutvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2', 5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induseres av interferon beta-1a etter subkutane doser administrert til friske frivillige forsøkspersoner. Tid-til-topp-konsentrasjoner etter én enkel subkutan injeksjon var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1 og OAS2-genuttrykk. Topper med tilsvarende høyde og tid ble observert for de fleste markører etter første og sjette administrasjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til Rebif ved multippel sklerose er ikke avklart.

<u>Enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multippel sklerose</u>
En 2-års kontrollert klinisk studie med Rebif ble gjennomført hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som antydet demyelinering på grunn av multippel sklerose. Pasientene som deltok i studien hadde minst to klinisk stumme lesjoner i T2-vektet MRI-skanning, med en størrelse på minst 3 mm, der minst én var oval eller periventrikulær eller infratentorial. Alle andre sykdommer enn multippel sklerose, som bedre ville forklare pasientens tegn og symptomer, måtte utelukkes.

Pasientene ble randomisert dobbel-blindet til enten Rebif 44 mikrogram gitt tre ganger per uke, Rebif 44 mikrogram én gang per uke eller placebo. Hvis det oppstod enda en klinisk demyelinerende hendelse som bekreftet definitiv multippel sklerose, skiftet pasientene til anbefalt dosering på Rebif 44 mikrogram tre ganger per uke som *"open label"*, mens blindingen ble opprettholdt med tanke på opprinnelig randomisering.

Effektresultatene fra denne studien med Rebif 44 mikrogram gitt tre ganger per uke, sammenlignet med placebo, var som følger:

| **Parameter statistikk** | **Behandling** | | **Sammenligning av behandling Rebif 44 µg tiw versus placebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n=171)** | **Rebif 44 µg tiw (n=171)** | **Risiko-reduksjon** | **Cox Proporsjonal Hasardrate [95 % KI]** | **Log-Rank p-verdi** |
| **Konvertering til McDonald (2005)** | | | | | |
| Antall hendelser | 144 | 106 | | | |
| KM-estimat | 85,8 % | 62,5 % | 51 % | 0,49 [0,38;0,64] | <0,001 |
| **Konvertering til CDMS** | | | | | |
| Antall hendelser | 60 | 33 | | | |
| KM-estimat | 37,5 % | 20,6 % | 52 % | 0,48 [0,31;0,73] | <0,001 |
| **Gjennomsnittlige kombinerte unike aktive lesjoner per individ per skanning under den dobbelt-blindede perioden** | | | | | |
| Minste kvadrats metode (SE) | 2,59 (0,30) | 0,50 (0,06) | 81 % | 0,19 [0,14;0,26]* | <0,001 |
| tiw: tre ganger per uke, KI: Konfidensintervall<br>* Minste kvadrats metode (95 % KI) | | | | | |

Per i dag finnes det ikke veletablerte definisjoner for høyrisikopasienter, selv om en mer konservativ tilnærming er å akseptere minst ni T2 hyperintense lesjoner i den opprinnelige skanningen og minst en ny T2 eller en ny Gd-forsterket lesjon på en oppfølgende skanning utført minst 1 måned etter den opprinnelige skanningen. Behandlingen bør uansett kun vurderes for pasienter som klassifiseres som høyrisikopasienter.

Relapserende/remitterende multippel sklerose

Sikkerhets og effektstudier er gjort på pasienter med relapserende/remitterende multippel sklerose i doser fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE) gitt subkutant tre ganger i uken. Ved godkjent dosering har Rebif 44 mikrogram minsket forekomsten (ca 30 % innen 2 år) og alvorlighetsgraden av kliniske tilbakefall hos pasienter med minst 2 eksaserbasjoner i de to siste årene og med EDSS på 0-5,0 ved oppstart. Andelen pasienter med forverring av funksjonsnedsettelsen, definert ved økning med minst et punkt i EDSS bekreftet tre måneder senere, minsket fra 39 % (placebo) til 27 % (Rebif 44 mikrogram). Etter 4 år ble gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate redusert med 22 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 22 mikrogram og 29 % hos pasienter som ble behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe pasienter som ble behandlet med placebo i 2 år og deretter enten Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundær progressiv multippel sklerose

Rebif hadde ingen signifikant effekt på forverring av funksjonsnedsettelsen, men attakkraten ble redusert med ca 30 %, i en 3-årsstudie med pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose, (EDSS 3-6,5) med påvist klinisk progresjon de foregående 2 år, og som ikke hadde hatt relapser de siste 8 ukene. Delte man inn pasientpopulasjonen i 2 subgrupper (de med og de uten attakk under 2-årsperioden før studieinklusjonen), så man ingen effekt på funksjonsnedsettelse hos pasienter uten attakk. Hos pasienter med attakk, ble andelen med forverring av funksjonsnedsettelse ved studieslutt, redusert fra 70 % (placebo) til 57 % (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombinert). Disse resultatene som ble oppnådd i en subgruppe pasienter ”a posteriori” bør tolkes med forsiktighet

Primær progressiv multippel sklerose

Rebif er ennå ikke undersøkt på pasienter med primær progressiv multippel sklerose og bør ikke brukes på disse pasientene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs administrasjon hos friske personer viser interferon beta-1a en meget klar multieksponentiell reduksjon av konsentrasjonen, der serumnivåene er proporsjonale med den gitte dosen. Subkutan og intramuskulær adminstrasjon av Rebif gir en ekvivalent eksponering for interferon beta.

Distribusjon
Maksimumskonsentrasjoner av rebif ble typisk observert etter 8 timer etter gjentatte subkutane injeksjoner på 22 og 44 mikrogram, men dette varierte stort.

Eliminasjon
Etter gjentatte subkutane doser hos friske frivillige økte hoved-PK-parameterne ($AUC_{tau}$ og $C_{max}$) proporsjonalt i forhold til den økte dosen fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerte tilsynelatende halveringstiden er 50 til 60 timer, hvilket er i tråd med akkumuleringen observert etter flere doseringer.

Metabolisme
Interferon beta-1a blir metabolisert og utskilt hovedsakelig via lever og nyrer.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Rebif er ikke blitt undersøkt for karsinogenisitet.

En studie på embryo-/fostertoksisitet hos aper har ikke vist tegn på reproduksjonsskader. En økt risiko for abort er rapportert i dyrestudier med andre interferon alfa og beta. Det foreligger ingen informasjon om effekt av interferon beta-1a på mannlig fertilitet.

# 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

## 6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker.

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

18 måneder.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Unngå plassering i nærheten av kjøleelement. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Med tanke på reisevirksomhet, kan pasienten ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml type 1 glassprøyter med kanyle i rustfritt stål. Inneholder 0,5 ml oppløsning.
Sprøyten er forseglet i en engangs penninjektor kalt RebiDose.

Pakningstyper med 1, 3 eller 12 ferdigfylte penner.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske, oppløsningen i de ferdigfylte pennene er ferdig til bruk. Boksen inneholder et pakningsvedlegg med alle instruksjoner for bruk og håndtering.

Kun til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1998
Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Merck Serono S.A. –Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Sveits

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**
**BOKS MED 1/3/12/36 FERDIGFYLT(E) SPRØYTE(R)**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

interferon beta-1a

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Deklarasjon: Hver ferdigfylte sprøyte (0,5 ml) inneholder: 22 mikrogram (6 MIE) interferon beta-1a

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte.
3 ferdigfylte sprøyter
12 ferdigfylte sprøyter
36 ferdigfylte sprøyter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun engangsdose.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**Oppbevares i kjøleskap.**
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys. Pasienten kan oppbevare Rebif ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/98/063/002 3 ferdigfylte sprøyter
EU/1/98/063/003 12 ferdigfylte sprøyter
EU/1/98/063/020 36 ferdigfylte sprøyter

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rebif 22

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**
**FERDIGFYLT SPRØYTE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rebif 22 mikrog. injeksjonsvæske, oppløsning.

interferon beta-1a
s.c.

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

22 mikrogram (6 millioner IE)/0,5 ml

## 6. ANNET

Merck Europe B.V.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**
**BOKS MED 1/3/12/36 FERDIGFYLT(E) SPRØYTE(R)**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

interferon beta-1a

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Deklarasjon: Hver ferdigfylte sprøye (0,5 ml) inneholder: 44 mikrogram (12 MIE) interferon beta-1a

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte.
3 ferdigfylte sprøyter
12 ferdigfylte sprøyter
36 ferdigfylte sprøyter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun engangsdose.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**Oppbevares i kjøleskap.**
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys. Pasienten kan oppbevare Rebif ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/004 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/98/063/005 3 ferdigfylte sprøyter
EU/1/98/063/006 12 ferdigfylte sprøyter
EU/1/98/063/021 36 ferdigfylte sprøyter

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rebif 44

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**
**FERDIGFYLT SPRØYTE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rebif 44 mikrog. injeksjonsvæske, oppløsning.

interferon beta-1a
s.c.

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

44 mikrogram (12 millioner IE)/0,5 ml

## 6. ANNET

Merck Europe B.V.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**
**BOKS MED 4 /12 SYLINDERAMPULLER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle

interferon beta-1a

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Deklarasjon: Hver sylinderampulle inneholder: 66 mikrogram (18 MIE) interferon beta-1a i 1,5 ml oppløsning.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæsker
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4 sylinderampuller
12 sylinderampuller

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk

Til flergangsbruk.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP
Etter første injeksjon: brukes innen 28 dager.

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**Oppbevares i kjøleskap.**
Skal ikke fryses.
Oppbevar sylinderampullen i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Applikatoren som inneholder en sylinderampulle med Rebif må oppbevares i applikatorens oppbevaringsboks i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Pasienten kan oppbevare Rebif ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/008 4 sylinderampuller
EU/1/98/063/018 12 sylinderampuller

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rebif 22/0,5

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**
**SYLINDERAMPULLE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rebif 22 mikrog./0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. injeksjonsvæske

interferon beta-1a
s.c.

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

66 mikrogram (18 millioner IE)/1,5 ml

## 6. ANNET

Merck Europe B.V.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**
**BOKS MED 4 /12 SYLINDERAMPULLER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle

interferon beta-1a

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Deklarasjon: Hver sylinderampulle inneholder: 132 mikrogram (36 MIE) med interferon beta-1a i 1,5 ml oppløsning.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæsker
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4 sylinderampuller
12 sylinderampuller

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk

Til flergangsbruk.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP
Etter første injeksjon: brukes innen 28 dager.

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**Oppbevares i kjøleskap.**
Skal ikke fryses.
Oppbevar sylinderampullen i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Applikatoren som inneholder en sylinderampulle med Rebif må oppbevares i applikatorens oppbevaringsboks i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Pasienten kan oppbevare Rebif ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/009 4 sylinderampuller
EU/1/98/063/019 12 sylinderampuller

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rebif 44/0,5

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

| **18.** | **SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER** |
|---|---|

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**
**SYLINDERAMPULLE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rebif 44 mikrog./0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. injeksjonsvæske

interferon beta-1a
s.c.

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

132 mikrogram (36 millioner IE)/1,5 ml

## 6. ANNET

Merck Europe B.V.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**
**BOKS MED 1/3/12 FERDIGFYLTE PENNER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

interferon beta-1a

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Deklarasjon: Hver ferdigfylte penn inneholder: 22 mikrogram (6 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml oppløsning.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt penn. RebiDose.
3 ferdigfylte penner. RebiDose.
12 ferdigfylte penner. RebiDose.

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun engangsdose.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**Oppbevares i kjøleskap.**
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot lys. Pasienten kan oppbevare Rebif ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/011 1 ferdigfylt penn
EU/1/98/063/012 3 ferdigfylte penner
EU/1/98/063/013 12 ferdigfylte penner

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rebif 22

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

| **18.** | **SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER** |
|---|---|

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**
**FERDIGFYLT PENN**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rebif 22 mikrogram mikrog injeksjonsvæske, oppløsning. injeksjonsvæske

interferon beta-1a
s.c.

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

22 mikrogram (6 millioner IE)/0,5 ml

## 6. ANNET

Merck Europe B.V.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**
**BOKS MED 1/3/12 FERDIGFYLTE PENNER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

interferon beta-1a

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Deklarasjon: Hver ferdigfylte penn inneholder: 44 mikrogram (12 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml oppløsning.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt penn. RebiDose.
3 ferdigfylte penner. RebiDose.
12 ferdigfylte penner. RebiDose.

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun engangsdose.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**Oppbevares i kjøleskap.**
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot lys. Pasienten kan oppbevare Rebif ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/063/014 1 ferdigfylt penn
EU/1/98/063/015 3 ferdigfylte penner
EU/1/98/063/016 12 ferdigfylte penner

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rebif 44

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**
**FERDIGFYLT PENN**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rebif 44 mikrogram mikrog injeksjonsvæske, oppløsning. injeksjonsvæske

interferon beta-1a
s.c.

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

44 mikrogram (12 millioner IE)/0,5 ml

## 6. ANNET

Merck Europe B.V.

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rebif 22 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**
interferon beta-1a

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebif
3. Hvordan du bruker Rebif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Rebif er og hva det brukes mot

Rebif tilhører en gruppe legemidler som kalles interferoner. De er naturlige substanser som overfører budskap mellom celler. Interferoner produseres i kroppen og spiller en viktig rolle i vårt immunsystem. Via mekanismer som vi ikke fullt ut kjenner ennå, hjelper interferoner til med å begrense de skadene som oppstår i sentralnervesystemet i forbindelse med multippel sklerose.

Rebif er et meget rent, oppløselig protein som ligner det naturlige interferon beta som produseres i kroppen.

Rebif brukes til behandling av multippel sklerose. Det er vist at Rebif reduserer hyppigheten og alvorlighetsgraden av nye attakk samt forsinker utviklingen av funksjonsnedsettelse.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rebif

**Bruk ikke Rebif**
- dersom du er allergisk overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du for tiden er alvorlig deprimert

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rebif.

- Rebif skal kun anvendes under kontroll av behandlende lege.
- Før du bruker Rebif bør du lese nøye og følge rådene som står under ”Hvordan du bruker Rebif”. Dette for å minimere sjansen for å få nekrose på injeksjonsstedet (nedbrytning av huden og vevsdød) som er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Rebif. Kontakt legen din dersom du får alvorlige lokale reaksjoner.
- Snakk med legen din eller apotek før du bruker Rebif dersom du er allergisk (overfølsom) overfor noen andre legemidler.

- Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Rebif. Det kan hende legen din vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Informer legen din dersom du har sykdom i
- benmarg
- nyre
- lever
- hjerte
- skjoldbruskkjertel
- eller dersom du har vært deprimert
- eller dersom du har hatt epileptiske anfall

I slike tilfeller må behandlingen følges ekstra nøye i tilfelle forverring av noen av disse tilstandene.

**Andre legemidler og Rebif**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du må være spesielt nøye med å fortelle legen din dersom du bruker antiepileptiske legemidler eller antidepressiva.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Rebif kan brukes ved amming.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Både selve sykdommen og behandlingen kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette hvis du er usikker.

**Rebif inneholder natrium og benzylalkohol**
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg benzylalkohol per dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn.

Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har lever eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

## 3. Hvordan du bruker Rebif

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Når du begynner å bruke Rebif, anbefales det å starte behandlingen med en gradvis økning av dosen (såkalt dosetitrering) over de første 4 ukene for å bidra til å redusere bivirkninger. Rebif er tilgjengelig i sylinderampuller på 22 mikrogram og 44 mikrogram for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som automatisk justerer dosen i den første behandlingsmåneden.

**Dose**
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken. Legen din har forskrevet en lavere dose på 22 mikrogram (6 millioner IE), gitt tre ganger i uken. Denne lavere dosen anbefales for pasienter som ikke kan tolerere en høyere dose.

Rebif bør tas tre ganger per uke og om mulig:
- på de samme tre ukedager hver uke (minst 48 timer mellom hver gang, f.eks. mandag, onsdag, fredag)
- på samme tidspunkt på dagen (fortrinnsvis om kvelden)

**Bruk hos barn og ungdom (2 til 17 år)**
Ingen formelle kliniske studier er utført på barn eller ungdom. Det er imidlertid noen kliniske data tilgjengelig som antyder at sikkerhetsprofilen for barn og ungdom som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

**Bruk hos barn (under 2 år)**
Rebif er ikke anbefalt for bruk til barn som er under 2 år.

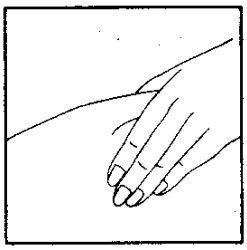
**Administrasjonsmåte**
Rebif er ment for subkutan injeksjon (under huden).
De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke Rebif sprøyter for å gi legemidlet på en sikker måte hjemme.
Det kan også gis med en passende autoinjektor.

**Les følgende bruksanvisning nøye dersom du skal injisere Rebif:**
Dette legemidlet er ment for engangsbruk.
Kun en klar, partikkelfri oppløsning uten synlige tegn på forringelse skal brukes.

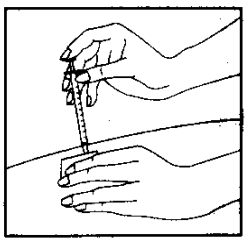
*Hvordan injisere Rebif*

- Velg et injeksjonssted. Legen din vil gi deg råd om hvor du skal injisere (øvre delen av lårene samt nedre del av magen er egnede steder). Hold sprøyten som en penn. Det anbefales at du holder oversikt over og varierer injeksjonsstedet, slik at ikke et område injiseres for ofte. Dette for å minimere risikoen for nekroser (vevsvinn) på injeksjonsstedet.
  MERK! Ikke bruk steder der du kjenner klumper, harde knuter eller smerte. Snakk med legen din eller en sykepleier hvis du oppdager dette.

- Vask hendene med såpe og vann.
- Ta sprøyten med Rebif ut av pakningen ved å rive av plastfilmen.
- Før injisering, desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og la det tørke. Det kan svi dersom det er litt sprit igjen på huden.



- Klem forsiktig huden rundt injeksjonsstedet (for å løfte den litt opp).
- Støtt håndleddet i nærheten av injeksjonsstedet og stikk nålen gjennom huden i en rett vinkel med en rask og besluttsom bevegelse.



- Injiser legemidlet ved langsomt å trykke stempelet inn (helt inn inntil sprøyten er tom).
- Hold en bomullsdott mot injeksjonsstedet og trekk nålen ut.

- Foreta deretter en forsiktig massasje med en tørr bomullsdott eller gasbind.
- Kast materialet du har brukt: Så snart du er ferdig med injeksjonen, skal sprøyten umiddelbart kastes i en spesiell avfallsbeholder.

**Dersom du tar for mye av Rebif**
Dersom du får i deg en for høy dose skal du straks kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Rebif**
Hvis du glemmer en dose, fortsetter du som vanlig på neste injeksjonsdag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rebif**
Effekten av behandlingen merkes kanskje ikke med en gang. Du bør derfor ikke slutte å bruke Rebif, men fortsette å bruke det regelmessig for å oppnå ønsket resultat. Hvis du er usikker på fordelene med behandlingen, bør du ta kontakt med legen din.

Du bør ikke avbryte behandlingen uten å kontakte legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt lege umiddelbart og slutt å bruke Rebif hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Alvorlige allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner.** Dersom du like etter å ha tatt Rebif, opplever plutselige pusteproblemer, som kan oppstå assosiert med hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg, elveblest, kløe over hele kroppen og en følelse av svakhet eller matthet. Kontakt lege umiddelbart eller få rask medisinsk hjelp. Disse reaksjonene er *sjeldne* (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på **leverproblemer**: gulsot (gulaktig farge på huden og det hvite i øynene), utbredt kløe, redusert matlyst sammen med kvalme og oppkast, samt at blåmerker lett oppstår i huden. Alvorlige leverproblemer kan være forbundet med ytterligere tegn, f.eks. konsentrasjonsvansker, tretthet og forvirring.

- **Depresjon** er *vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) hos pasienter behandlet for multippel sklerose. Dersom du føler deg **deprimert eller får selvmordstanker**, kontakt lege umiddelbart.

**Snakk med lege hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

- **Influensalignende symptomer** som hodepine, feber, frysninger, muskel- og leddsmerter, tretthet og kvalme er *svært vanlige* (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
  Disse symptomene er vanligvis milde. De er vanligere i begynnelsen av behandlingen og avtar etterhvert som behandlingen fortsetter.
  For å redusere disse symptomene kan legen din anbefale deg å ta smertestillende med feber reduserende effekt før en dose Rebif og deretter inntil 24 timer etter hver injeksjon.

- **Reaksjoner på injeksjonsstedet** i form av rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte og lokal nedbrytning av huden er *svært vanlig*.
  Reaksjoner på injeksjonsstedet avtar vanligvis med tiden.
  Vevsdød (nekrose), absesser og ansamlinger på injeksjonsstedet er *mindre vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
  Se anbefalinger om minimering av risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet under ” Advarsler og forsiktighetsregler”.
  Injeksjonsstedet kan bli infisert (*mindre vanlig*): Huden kan svulme opp, bli øm og hard og hele området kan bli svært smertefullt. Snakk med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- Visse **laboratorieprøver** kan endres. Pasienten merker vanligvis ikke disse forandringene (ingen symptomer). De er oftest milde og går over av seg selv uten å kreve spesiell behandling. Antall røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater kan reduseres enten individuelt *(svært vanlig)* eller alle på en gang *(sjeldent)*. Mulige symptomer som følge av disse forandingene kan være tretthet, redusert evne til å bekjempe infeksjoner, blåmerker eller uforklarlige blødninger. Leverfunksjonstester kan bli forstyrret *(svært vanlig)*. Leverbetennelse er også rapportert (*mindre vanlig*). Dersom du opplever symptomer som tyder på en leversykdom, som redusert matlyst sammen med andre symptomer som kvalme, oppkast og gulsot må du kontakte lege umiddelbart (se ovenfor ”Kontakt lege umiddelbart...”).

- **Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen** er *mindre vanlig*. Skjoldbruskkjertelen kan enten fungere for kraftig eller utilstrekkelig. Disse forandringene i skjoldbruskkjertelens aktivitet merkes nesten aldri som symptomer av pasienten. Legen din kan foreslå egnede laboratorietester.

- **MS pseudo-relaps** (*ukjent frekvens*): Det er mulig at du i begynnelsen av Rebif behandlingen opplever symptomer som ligner relaps for multippel sklerose. Du kan for eksempel føle at musklene kan være svært spente eller svært svake slik at du ikke kan bevege deg slik du vil. I noen tilfeller er slike symptomer forbundet med feber eller influensalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene må du kontakte legen din.

**Andre mulige bivirkninger:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- Søvnløshet
- Diaré, kvalme, oppkast
- Kløe, utslett (huderupsjon)
- Muskel- og leddsmerter
- Tretthet, feber, frysninger
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- Elveblest
- Epileptiske kramper
- Leverbetennelse (hepatitt)
- Pusteproblemer
- Blodpropp, slik som dyp venetrombose
- Sykdommer i retina (bak i øyet) som betennelse eller blodpropp med påfølgende synslidelser (synsforstyrrelser, synstap)
- Økt svetting

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- Selvmordforsøk
- Alvorlige hudreaksjoner – noen med slimhinneskader
- Blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen din finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.
- Legemiddelindusert lupus erythematosus: en bivirkning ved langvarig bruk av Rebif. Symptomer kan omfatte muskelsmerter, leddsmerter og hevelser og utslett. Du kan også oppleve andre tegn som feber, vekttap og tretthet. Vanligvis forsvinner symptomene i løpet av én eller to uker etter at behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, inkludert arrdannelse i nyrene, som kan redusere nyrefunksjonen din.
  Hvis du får noen av eller alle disse symptomene:
  - skummende urin
  - tretthet (fatigue)
  - opphovning, særlig av ankler og øyelokk, og vektøkning

  Informer legen din, for det kan være tegn på mulige nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert for interferon beta (ukjent frekvens)
- Svimmelhet
- Nervøsitet
- Tapt matlyst
- Utvidede blodårer og palpitasjon
- Uregelmessig og/eller forandringer i menstruasjonen
- Pulmonal arteriell hypertensjon – en sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Rebif.
- Betennelse i fettvevet under huden (pannikulitt) som kan få huden til å føles hard og muligens utvikle smertefulle, røde klumper eller områder.

Du bør ikke avbryte eller forandre dosen uten at legen din har rådet deg til det.

**Barn og ungdom**
Bivirkninger hos barn og ungdom er de samme som de man ser hos voksne.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. (For å hindre tilfeldig nedfrysing, unngå plassering i nærheten av kjøleelement.)

Med tanke på reisevirksomhet, kan du ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige forandringer i væsken, som f.eks. at løsningen ikke lenger er gjennomsiktig eller at den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Rebif**
- Virkestoffet er interferon beta-1a. Hver sprøyte inneholder 22 mikrogram med interferon beta-1a, som tilsvarer 6 millioner internasjonale enheter (IE).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Rebif ser ut og innholdet i pakningen**
Rebif foreligger som injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med fast kanyle til selvinjeksjon. Rebif er en klar til opaliserende oppløsning. De ferdigfylte sprøytene er klare til bruk og inneholder 0,5 ml oppløsning.
Rebif er tilgjengelig i pakninger på 1, 3, 12 og 36 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

**Tilvirker**
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**
interferon beta-1a

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebif
3. Hvordan du bruker Rebif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Rebif er og hva det brukes mot

Rebif tilhører en gruppe legemidler som kalles interferoner. De er naturlige substanser som overfører budskap mellom celler. Interferoner produseres i kroppen og spiller en viktig rolle i vårt immunsystem. Via mekanismer som vi ikke fullt ut kjenner ennå, hjelper interferoner til med å begrense de skadene som oppstår i sentralnervesystemet i forbindelse med multippel sklerose.

Rebif er et meget rent, oppløselig protein som ligner det naturlige interferon beta som produseres i kroppen.

Rebif brukes til behandling av multippel sklerose. Det er vist at Rebif reduserer hyppigheten og alvorlighetsgraden av nye attakk samt forsinker utviklingen av funksjonsnedsettelse. Det er også godkjent for bruk hos pasienter som har hatt en enkeltstående klinisk hendelse som sannsynligvis er et første tegn på multippel sklerose.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rebif

**Bruk ikke Rebif**
- dersom du er allergisk overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du for tiden er alvorlig deprimert

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rebif.

- Rebif skal kun anvendes under kontroll av behandlende lege.
- Før du bruker Rebif bør du lese nøye og følge rådene som står under ”Hvordan du bruker Rebif”. Dette for å minimere sjansen for å få nekrose på injeksjonsstedet (nedbrytning av huden og vevsdød) som er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Rebif. Kontakt legen din dersom du får alvorlige lokale reaksjoner.
- Snakk med legen din eller apotek før du bruker Rebif dersom du er allergisk (overfølsom) overfor noen andre legemidler.

- Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Rebif. Det kan hende legen din vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Informer legen din dersom du har sykdom i
- benmarg
- nyre
- lever
- hjerte
- skjoldbruskkjertel
- eller dersom du har vært deprimert
- eller dersom du har hatt epileptiske anfall

I slike tilfeller må behandlingen følges ekstra nøye i tilfelle forverring av noen av disse tilstandene.

**Andre legemidler og Rebif**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du må være spesielt nøye med å fortelle legen din dersom du bruker antiepileptiske legemidler eller antidepressiva.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Rebif kan brukes ved amming.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Både selve sykdommen og behandlingen kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette hvis du er usikker.

**Rebif inneholder natrium og benzylalkohol**
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg benzylalkohol per dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn.

Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har lever eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

## 3. Hvordan du bruker Rebif

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Når du begynner å bruke Rebif, anbefales det å starte behandlingen med en gradvis økning av dosen (såkalt dosetitrering) over de første 4 ukene for å bidra til å redusere bivirkninger. Rebif er tilgjengelig i sylinderampuller på 22 mikrogram og 44 mikrogram for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som automatisk justerer dosen i den første behandlingsmåneden.

**Dose**
*Pasienter som har hatt en enkeltstående klinisk hendelse*
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken.

*Pasienter med multippel sklerose*
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken.

En lavere dose på 22 mikrogram (6 millioner IE), gitt tre ganger i uken, anbefales for pasienter som ikke kan tolerere en høyere dose.

Rebif bør tas tre ganger per uke og om mulig:
- på de samme tre ukedager hver uke (minst 48 timer mellom hver gang, f.eks. mandag, onsdag, fredag)
- på samme tidspunkt på dagen (fortrinnsvis om kvelden)

**Bruk hos barn og ungdom (2 til 17 år)**
Ingen formelle kliniske studier er utført på barn eller ungdom. Det er imidlertid noen kliniske data tilgjengelig som antyder at sikkerhetsprofilen for barn og ungdom som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

**Bruk hos barn (under 2 år)**
Rebif er ikke anbefalt for bruk til barn som er under 2 år.

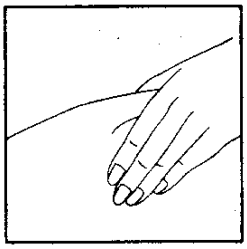
**Administrasjonsmåte**
Rebif er ment for subkutan injeksjon (under huden).
De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke Rebif sprøyter for å gi legemidlet på en sikker måte hjemme.
Det kan også gis med en passende autoinjektor.

**Les følgende bruksanvisning nøye dersom du skal injisere Rebif:**
Dette legemidlet er ment for engangsbruk.
Kun en klar, partikkelfri oppløsning uten synlige tegn på forringelse skal brukes.

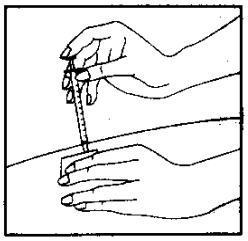
*Hvordan injisere Rebif*

- Velg et injeksjonssted. Legen din vil gi deg råd om hvor du skal injisere (øvre delen av lårene samt nedre del av magen er egnede steder). Hold sprøyten som en penn. Det anbefales at du holder oversikt over og varierer injeksjonsstedet, slik at ikke et område injiseres for ofte. Dette for å minimere risikoen for nekroser (vevsvinn) på injeksjonsstedet.
  MERK! Ikke bruk steder der du kjenner klumper, harde knuter eller smerte. Snakk med legen din eller en sykepleier hvis du oppdager dette.

- Vask hendene med såpe og vann.
- Ta sprøyten med Rebif ut av pakningen ved å rive av plastfilmen.
- Før injisering, desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og la det tørke. Det kan svi dersom det er litt sprit igjen på huden.



- Klem forsiktig huden rundt injeksjonsstedet (for å løfte den litt opp).
- Støtt håndleddet i nærheten av injeksjonsstedet og stikk nålen gjennom huden i en rett vinkel med en rask og besluttsom bevegelse.



- Injiser legemidlet ved langsomt å trykke stempelet inn (helt inn inntil sprøyten er tom).
- Hold en bomullsdott mot injeksjonsstedet og trekk nålen ut.

- Foreta deretter en forsiktig massasje med en tørr bomullsdott eller gasbind.
- Kast materialet du har brukt: Så snart du er ferdig med injeksjonen, skal sprøyten umiddelbart kastes i en spesiell avfallsbeholder.

**Dersom du tar for mye av Rebif**
Dersom du får i deg en for høy dose skal du straks kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Rebif**
Hvis du glemmer en dose, fortsetter du som vanlig på neste injeksjonsdag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rebif**
Effekten av behandlingen merkes kanskje ikke med en gang. Du bør derfor ikke slutte å bruke Rebif, men fortsette å bruke det regelmessig for å oppnå ønsket resultat. Hvis du er usikker på fordelene med behandlingen, bør du ta kontakt med legen din.

Du bør ikke avbryte behandlingen uten å kontakte legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt lege umiddelbart og slutt å bruke Rebif hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Alvorlige allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner.** Dersom du like etter å ha tatt Rebif, opplever plutselige pusteproblemer, som kan oppstå assosiert med hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg, elveblest, kløe over hele kroppen og en følelse av svakhet eller matthet. Kontakt lege umiddelbart eller få rask medisinsk hjelp. Disse reaksjonene er *sjeldne* (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på **leverproblemer**: gulsot (gulaktig farge på huden og det hvite i øynene), utbredt kløe, redusert matlyst sammen med kvalme og oppkast, samt at blåmerker lett oppstår i huden. Alvorlige leverproblemer kan være forbundet med ytterligere tegn, f.eks. konsentrasjonsvansker, tretthet og forvirring.

- **Depresjon** er *vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) hos pasienter behandlet for multippel sklerose. Dersom du føler deg **deprimert eller får selvmordstanker**, kontakt lege umiddelbart.

**Snakk med lege hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

- **Influensalignende symptomer** som hodepine, feber, frysninger, muskel- og leddsmerter, tretthet og kvalme er *svært vanlige* (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
  Disse symptomene er vanligvis milde. De er vanligere i begynnelsen av behandlingen og avtar etterhvert som behandlingen fortsetter.
  For å redusere disse symptomene kan legen din anbefale deg å ta smertestillende med feber reduserende effekt før en dose Rebif og deretter inntil 24 timer etter hver injeksjon.

- **Reaksjoner på injeksjonsstedet** i form av rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte og lokal nedbrytning av huden er *svært vanlig*.
  Reaksjoner på injeksjonsstedet avtar vanligvis med tiden.
  Vevsdød (nekrose), absesser og ansamlinger på injeksjonsstedet er *mindre vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
  Se anbefalinger om minimering av risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet under ” Advarsler og forsiktighetsregler”.
  Injeksjonsstedet kan bli infisert (*mindre vanlig*): Huden kan svulme opp, bli øm og hard og hele området kan bli svært smertefullt. Snakk med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- Visse **laboratorieprøver** kan endres. Pasienten merker vanligvis ikke disse forandringene (ingen symptomer). De er oftest milde og går over av seg selv uten å kreve spesiell behandling. Antall røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater kan reduseres enten individuelt *(svært vanlig)* eller alle på en gang *(sjeldent)*. Mulige symptomer som følge av disse forandingene kan være tretthet, redusert evne til å bekjempe infeksjoner, blåmerker eller uforklarlige blødninger. Leverfunksjonstester kan bli forstyrret *(svært vanlig)*. Leverbetennelse er også rapportert (*mindre vanlig*). Dersom du opplever symptomer som tyder på en leversykdom, som redusert matlyst sammen med andre symptomer som kvalme, oppkast og gulsot må du kontakte lege umiddelbart (se ovenfor ”Kontakt lege umiddelbart...”).

- **Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen** er *mindre vanlig*. Skjoldbruskkjertelen kan enten fungere for kraftig eller utilstrekkelig. Disse forandringene i skjoldbruskkjertelens aktivitet merkes nesten aldri som symptomer av pasienten. Legen din kan foreslå egnede laboratorietester.

- **MS pseudo-relaps** (*ukjent frekvens*): Det er mulig at du i begynnelsen av Rebif behandlingen opplever symptomer som ligner relaps for multippel sklerose. Du kan for eksempel føle at musklene kan være svært spente eller svært svake slik at du ikke kan bevege deg slik du vil. I noen tilfeller er slike symptomer forbundet med feber eller influensalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene må du kontakte legen din.

**Andre mulige bivirkninger:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- Søvnløshet
- Diaré, kvalme, oppkast
- Kløe, utslett (huderupsjon)
- Muskel- og leddsmerter
- Tretthet, feber, frysninger
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- Elveblest
- Epileptiske kramper
- Leverbetennelse (hepatitt)
- Pusteproblemer
- Blodpropp, slik som dyp venetrombose
- Sykdommer i retina (bak i øyet) som betennelse eller blodpropp med påfølgende synslidelser (synsforstyrrelser, synstap)
- Økt svetting

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- Selvmordforsøk
- Alvorlige hudreaksjoner – noen med slimhinneskader
- Blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen din finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.
- Legemiddelindusert lupus erythematosus: en bivirkning ved langvarig bruk av Rebif. Symptomer kan omfatte muskelsmerter, leddsmerter og hevelser og utslett. Du kan også oppleve andre tegn som feber, vekttap og tretthet. Vanligvis forsvinner symptomene i løpet av én eller to uker etter at behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, inkludert arrdannelse i nyrene, som kan redusere nyrefunksjonen din.
  Hvis du får noen av eller alle disse symptomene:
  - skummende urin
  - tretthet (fatigue)
  - opphovning, særlig av ankler og øyelokk, og vektøkning

  Informer legen din, for det kan være tegn på mulige nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert for interferon beta (ukjent frekvens)
- Svimmelhet
- Nervøsitet
- Tapt matlyst
- Utvidede blodårer og palpitasjon
- Uregelmessig og/eller forandringer i menstruasjonen
- Pulmonal arteriell hypertensjon – en sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Rebif.
- Betennelse i fettvevet under huden (pannikulitt) som kan få huden til å føles hard og muligens utvikle smertefulle, røde klumper eller områder.

Du bør ikke avbryte eller forandre dosen uten at legen din har rådet deg til det.

**Barn og ungdom**
Bivirkninger hos barn og ungdom er de samme som de man ser hos voksne.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. (For å hindre tilfeldig nedfrysing, unngå plassering i nærheten av kjøleelement.)

Med tanke på reisevirksomhet, kan du ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige forandringer i væsken, som f.eks. at løsningen ikke lenger er gjennomsiktig eller at den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Rebif**
- Virkestoffet er interferon beta-1a. Hver sprøyte inneholder 44 mikrogram med interferon beta-1a, som tilsvarer 12 millioner internasjonale enheter (IE).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker

**Hvordan Rebif ser ut og innholdet i pakningen**
Rebif foreligger som injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med fast kanyle til selvinjeksjon. Rebif er en klar til opaliserende oppløsning. De ferdigfylte sprøytene er klare til bruk og inneholder 0,5 ml oppløsning.
Rebif er tilgjengelig i pakninger på 1, 3, 12 og 36 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

**Tilvirker**
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle**
interferon beta-1a

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebif
3. Hvordan du bruker Rebif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Rebif er og hva det brukes mot

Rebif tilhører en gruppe legemidler som kalles interferoner. De er naturlige substanser som overfører budskap mellom celler. Interferoner produseres i kroppen og spiller en viktig rolle i vårt immunsystem. Via mekanismer som vi ikke fullt ut kjenner ennå, hjelper interferoner til med å begrense de skadene som oppstår i sentralnervesystemet i forbindelse med multippel sklerose.

Rebif er et meget rent, oppløselig protein som ligner det naturlige interferon beta som produseres i kroppen.

Rebif brukes til behandling av multippel sklerose. Det er vist at Rebif reduserer hyppigheten og alvorlighetsgraden av nye attakk samt forsinker utviklingen av funksjonsnedsettelse.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rebif

**Bruk ikke Rebif**
- dersom du er allergisk overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du for tiden er alvorlig deprimert

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rebif.

- Rebif skal kun anvendes under kontroll av behandlende lege.
- Før du bruker Rebif bør du lese nøye og følge rådene som står under ”Hvordan du bruker Rebif”. Dette for å minimere sjansen for å få nekrose på injeksjonsstedet (nedbrytning av huden og vevsdød) som er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Rebif. Kontakt legen din dersom du får alvorlige lokale reaksjoner.
- Snakk med legen din eller apotek før du bruker Rebif dersom du er allergisk (overfølsom) overfor noen andre legemidler.

- Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Rebif. Det kan hende legen din vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Informer legen din dersom du har sykdom i
- benmarg
- nyre
- lever
- hjerte
- skjoldbruskkjertel
- eller dersom du har vært deprimert
- eller dersom du har hatt epileptiske anfall

I slike tilfeller må behandlingen følges ekstra nøye i tilfelle forverring av noen av disse tilstandene.

**Andre legemidler og Rebif**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du må være spesielt nøye med å fortelle legen din dersom du bruker antiepileptiske legemidler eller antidepressiva.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Rebif kan brukes ved amming.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Både selve sykdommen og behandlingen kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette hvis du er usikker.

**Rebif inneholder natrium og benzylalkohol**
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg benzylalkohol per dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn.

Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har lever eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

## 3. Hvordan du bruker Rebif

Dette legemidlet er ment for flergangsbruk

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

**Innledende økning av dosen:**
Når du begynner å bruke Rebif, anbefales det å starte behandlingen med en gradvis økning av dosen (såkalt dosetitrering) over de første 4 ukene for å bidra til å redusere enkelte bivirkninger. Følgende anbefales:

- I uke en og to skal Rebif 8,8 mikrogram injiseres tre ganger i uken.
- I uke tre og fire skal Rebif 22 mikrogram injiseres tre ganger i uken.

Fra og med den femte uken, etter at oppstartsperioden er fullført, skal du følge det vanlige doseringsregimet som legen din har forskrevet.

**Vanlig dose**
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken. Legen din har forskrevet en lavere dose på 22 mikrogram (6 millioner IE), gitt tre ganger i uken. Denne lavere dosen anbefales for pasienter som ikke kan tolerere en høyere dose.

Rebif bør tas tre ganger per uke og om mulig:

- på de samme tre ukedager hver uke (minst 48 timer mellom hver gang, f.eks. mandag, onsdag, fredag)
- på samme tidspunkt på dagen (fortrinnsvis om kvelden)

**Bruk hos barn og ungdom (2 til 17 år)**
Ingen formelle kliniske studier er utført på barn eller ungdom. Det er imidlertid noen kliniske data tilgjengelig som antyder at sikkerhetsprofilen for barn og ungdom som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

**Bruk hos barn (under 2 år)**
Rebif er ikke anbefalt for bruk til barn som er under 2 år.

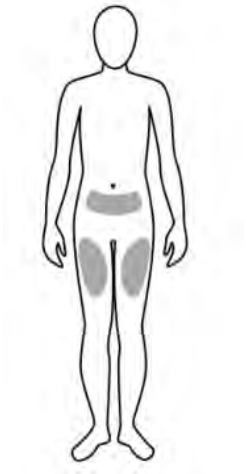
**Administrasjonsmåte**

- Rebif er ment for subkutan injeksjon (under huden).
- De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke Rebif sylinderampuller sammen med applikatoren for å gi legemidlet på en sikker måte hjemme.
- Sylinderampullen skal brukes med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat.
- Det følger en komplett bruksanvisning med applikatoren. Følg bruksanvisningen nøye.
- Nedenfor finner du en kort veiledning for bruken av Rebif sylinderampuller.

*Før du begynner*

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Ta sylinderampullen med Rebif ut av pakningen ved å rive av plastfilmen.
- Kontroller (rett etter at du har tatt den ut av kjøleskapet) at sylinderampullen ikke har frosset i pakningen eller inne i applikatoren. Kun klar til opaliserende oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse bør brukes.
- Følg bruksanvisningen som medfølger applikatoren for å plassere sylinderampullen i applikatoren og utføre injeksjonen.

*Hvor du skal injisere Rebif*



- Velg et injeksjonssted. Legen din vil gi deg råd om hvor du skal injisere (øvre delen av lårene samt nedre del av magen er egnede steder). Du bør holde oversikt over og variere injeksjonsstedet, slik at ikke et område injiseres for ofte. Dette for å minimere risikoen for nekroser på injeksonsstedet.
  MERK! Ikke bruk steder der du kjenner klumper, harde knuter eller smerte. Snakk med legen din eller en sykepleier hvis du oppdager dette.
- Før injisering, desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og la det tørke. Det kan svi dersom det er litt sprit igjen på huden.

*Hvordan injisere Rebif*

- Legen din vil fortelle deg hvordan du velger riktig dose. Les også instruksjonene i bruksanvisningen som følger med applikatoren (RebiSmart).

| | |
|---|---|
| *RebiSmart* | • RebiSmart er programmert til å lede deg gjennom hele oppstartsprosessen og øker automatisk dosen i løpet av oppstartsperioden. Den vil også instruere deg om når du må skifte sylinderampullen.<br>• Du eller legen din må velge dosen som er forskrevet i RebiSmart-menyen for å sikre en korrekt registrering av dosen.<br>• For å aktivere «oppstart/titrering»-menyen må du eller legen din først velge 44 mikrogram og deretter «oppstart/titrering», velge «på» og bekrefte «oppstart/titrering på» ved å trykke «ok».<br>• Apparatet vil sikre at:<br>o Rebif 8,8 mikrogram injiseres tre ganger i uken i løpet av uke en og to<br>o Rebif 22 mikrogram injiseres tre ganger i uken i løpet av uke tre og fire<br>• Fra og med den femte uken, vil RebiSmart automatisk bytte til vanlig doseringsregime. Forsikre deg om at dosen som vises på applikatorens skjerm er lik den forskrevne dosen på 22 mikrogram før injisering.<br>• Plasser RebiSmart i en rett vinkel (90°) mot huden.<br>• Trykk på injeksjonsknappen. Knappen blinker under injeksjonen.<br>• Vent til lyset går av. Det indikerer at injeksjonen er fullført.<br>• Fjern RebiSmart fra injeksjonsstedet. |

*Etter å ha injisert Rebif med RebiSmart*

- Fjern og kast nålen i henhold til bruksanvisning som følger med applikatoren.
- Foreta deretter en forsiktig massasje på injeksjonsstedet med en tørr bomullsdott eller gasbind.
- Oppbevar applikatoren med en sylinderampulle med Rebif i henhold til instruksjonene i pkt. 5 “Hvordan du oppbevarer Rebif”.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har flere spørsmål.

**Dersom du tar for mye av Rebif**
Dersom du får i deg en for høy dose skal du straks kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Rebif**
Hvis du glemmer en dose, fortsetter du som vanlig på neste injeksjonsdag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rebif**
Effekten av behandlingen merkes kanskje ikke med en gang. Du bør derfor ikke slutte å bruke Rebif, men fortsette å bruke det regelmessig for å oppnå ønsket resultat. Hvis du er usikker på fordelene med behandlingen, bør du ta kontakt med legen din.

Du bør ikke avbryte behandlingen uten å kontakte legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt lege umiddelbart og slutt å bruke Rebif hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Alvorlige allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner.** Dersom du like etter å ha tatt Rebif, opplever plutselige pusteproblemer, som kan oppstå assosiert med hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg, elveblest, kløe over hele kroppen og en følelse av svakhet eller matthet. Kontakt lege umiddelbart eller få rask medisinsk hjelp. Disse reaksjonene er *sjeldne* (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på **leverproblemer**: gulsot (gulaktig farge på huden og det hvite i øynene), utbredt kløe, redusert matlyst sammen med kvalme og oppkast, samt at blåmerker lett oppstår i huden. Alvorlige leverproblemer kan være forbundet med ytterligere tegn, f.eks. konsentrasjonsvansker, tretthet og forvirring.

- **Depresjon** er *vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) hos pasienter behandlet for multippel sklerose. Dersom du føler deg **deprimert eller får selvmordstanker**, kontakt lege umiddelbart.

**Snakk med lege hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

- **Influensalignende symptomer** som hodepine, feber, frysninger, muskel- og leddsmerter, tretthet og kvalme er *svært vanlige* (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
  Disse symptomene er vanligvis milde. De er vanligere i begynnelsen av behandlingen og avtar etterhvert som behandlingen fortsetter.
  For å redusere disse symptomene kan legen din anbefale deg å ta smertestillende med feber reduserende effekt før en dose Rebif og deretter inntil 24 timer etter hver injeksjon.

- **Reaksjoner på injeksjonsstedet** i form av rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte og lokal nedbrytning av huden er *svært vanlig*.
  Reaksjoner på injeksjonsstedet avtar vanligvis med tiden.
  Vevsdød (nekrose), absesser og ansamlinger på injeksjonsstedet er *mindre vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
  Se anbefalinger om minimering av risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet under ” Advarsler og forsiktighetsregler”.
  Injeksjonsstedet kan bli infisert (*mindre vanlig*): Huden kan svulme opp, bli øm og hard og hele området kan bli svært smertefullt. Snakk med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- Visse **laboratorieprøver** kan endres. Pasienten merker vanligvis ikke disse forandringene (ingen symptomer). De er oftest milde og går over av seg selv uten å kreve spesiell behandling. Antall røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater kan reduseres enten individuelt *(svært vanlig)* eller alle på en gang *(sjeldent)*. Mulige symptomer som følge av disse forandingene kan være tretthet, redusert evne til å bekjempe infeksjoner, blåmerker eller uforklarlige blødninger. Leverfunksjonstester kan bli forstyrret *(svært vanlig)*. Leverbetennelse er også rapportert (*mindre vanlig*). Dersom du opplever symptomer som tyder på en leversykdom, som redusert matlyst sammen med andre symptomer som kvalme, oppkast og gulsot må du kontakte lege umiddelbart (se ovenfor "Kontakt lege umiddelbart...").

- **Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen** er *mindre vanlig*. Skjoldbruskkjertelen kan enten fungere for kraftig eller utilstrekkelig. Disse forandringene i skjoldbruskkjertelens aktivitet merkes nesten aldri som symptomer av pasienten. Legen din kan foreslå egnede laboratorietester.

- **MS pseudo-relaps** (*ukjent frekvens*): Det er mulig at du i begynnelsen av Rebif behandlingen opplever symptomer som ligner relaps for multippel sklerose. Du kan for eksempel føle at musklene kan være svært spente eller svært svake slik at du ikke kan bevege deg slik du vil. I noen tilfeller er slike symptomer forbundet med feber eller influensalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene må du kontakte legen din.

**Andre mulige bivirkninger:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- Søvnløshet
- Diaré, kvalme, oppkast
- Kløe, utslett (huderupsjon)
- Muskel- og leddsmerter
- Tretthet, feber, frysninger
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- Elveblest
- Epileptiske kramper
- Leverbetennelse (hepatitt)
- Pusteproblemer
- Blodpropp, slik som dyp venetrombose
- Sykdommer i retina (bak i øyet) som betennelse eller blodpropp med påfølgende synslidelser (synsforstyrrelser, synstap)
- Økt svetting

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- Selvmordforsøk
- Alvorlige hudreaksjoner – noen med slimhinneskader
- Blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen din finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.
- Legemiddelindusert lupus erythematosus: en bivirkning ved langvarig bruk av Rebif. Symptomer kan omfatte muskelsmerter, leddsmerter og hevelser og utslett. Du kan også oppleve andre tegn som feber, vekttap og tretthet. Vanligvis forsvinner symptomene i løpet av én eller to uker etter at behandlingen er stoppet.

- Nyreproblemer, inkludert arrdannelse i nyrene, som kan redusere nyrefunksjonen din.
  Hvis du får noen av eller alle disse symptomene:
  - skummende urin
  - tretthet (fatigue)
  - opphovning, særlig av ankler og øyelokk, og vektøkning

  Informer legen din, for det kan være tegn på mulige nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert for interferon beta (ukjent frekvens)
- Svimmelhet
- Nervøsitet
- Tapt matlyst
- Utvidede blodårer og palpitasjon
- Uregelmessig og/eller forandringer i menstruasjonen
- Pulmonal arteriell hypertensjon – en sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Rebif.
- Betennelse i fettvevet under huden (pannikulitt) som kan få huden til å føles hard og muligens utvikle smertefulle, røde klumper eller områder.

Du bør ikke avbryte eller forandre dosen uten at legen din har rådet deg til det.

**Barn og ungdom**
Bivirkninger hos barn og ungdom er de samme som de man ser hos voksne.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. (For å hindre tilfeldig nedfrysing, unngå plassering i nærheten av kjøleelement.)

Etter første injeksjon: brukes innen 28 dager.

Applikatoren (RebiSmart) som inneholder en ferdigfylt sylinderampulle med Rebif må oppbevares i applikatorens oppbevaringsboks i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Med tanke på reisevirksomhet, kan du ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige forandringer i væsken, som f.eks. at løsningen ikke lenger er gjennomsiktig eller at den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Rebif**

- Virkestoffet er interferon beta-1a. Hver sylinderampulle inneholder 66 mikrogram med interferon beta- 1a, som tilsvarer 18 millioner internasjonale enheter (IE).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Rebif ser ut og innholdet i pakningen**

Ferdigfylte sylinderampuller (type 1 glass) med stempelpropp (gummi) og med krympelokk (aliminium og halobutylgummi) inneholdende 1,5 ml oppløsning. Pakning med 4 eller 12 sylinderampuller. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Sylinderampullen skal brukes med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat. Applikatoren leveres separat.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjenglig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle**
interferon beta-1a

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebif
3. Hvordan du bruker Rebif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Rebif er og hva det brukes mot

Rebif tilhører en gruppe legemidler som kalles interferoner. De er naturlige substanser som overfører budskap mellom celler. Interferoner produseres i kroppen og spiller en viktig rolle i vårt immunsystem. Via mekanismer som vi ikke fullt ut kjenner ennå, hjelper interferoner til med å begrense de skadene som oppstår i sentralnervesystemet i forbindelse med multippel sklerose.

Rebif er et meget rent, oppløselig protein som ligner det naturlige interferon beta som produseres i kroppen.

Rebif brukes til behandling av multippel sklerose. Det er vist at Rebif reduserer hyppigheten og alvorlighetsgraden av nye attakk samt forsinker utviklingen av funksjonsnedsettelse. Det er også godkjent for bruk hos pasienter som har hatt en enkeltstående klinisk hendelse som sannsynligvis er et første tegn på multippel sklerose.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rebif

**Bruk ikke Rebif**
- dersom du er allergisk overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du for tiden er alvorlig deprimert

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rebif.

- Rebif skal kun anvendes under kontroll av behandlende lege.
- Før du bruker Rebif bør du lese nøye og følge rådene som står under ”Hvordan du bruker Rebif”. Dette for å minimere sjansen for å få nekrose på injeksjonsstedet (nedbrytning av huden og vevsdød) som er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Rebif. Kontakt legen din dersom du får alvorlige lokale reaksjoner.
- Snakk med legen din eller apotek før du bruker Rebif dersom du er allergisk (overfølsom) overfor noen andre legemidler.

- Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Rebif. Det kan hende legen din vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Informer legen din dersom du har sykdom i
- benmarg
- nyre
- lever
- hjerte
- skjoldbruskkjertel
- eller dersom du har vært deprimert
- eller dersom du har hatt epileptiske anfall

I slike tilfeller må behandlingen følges ekstra nøye i tilfelle forverring av noen av disse tilstandene.

**Andre legemidler og Rebif**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du må være spesielt nøye med å fortelle legen din dersom du bruker antiepileptiske legemidler eller antidepressiva.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Rebif kan brukes ved amming.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Både selve sykdommen og behandlingen kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette hvis du er usikker.

**Rebif inneholder natrium og benzylalkohol**
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg benzylalkohol per dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn.

Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har lever eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

## 3. Hvordan du bruker Rebif

Dette legemidlet er ment for flergangsbruk

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

**Innledende økning av dosen:**
Når du begynner å bruke Rebif, anbefales det å starte behandlingen med en gradvis økning av dosen (såkalt dosetitrering) over de første 4 ukene for å bidra til å redusere enkelte bivirkninger. Følgende anbefales:

- I uke en og to skal Rebif 8,8 mikrogram injiseres tre ganger i uken.
- I uke tre og fire skal Rebif 22 mikrogram injiseres tre ganger i uken.

Fra og med den femte uken, etter at oppstartsperioden er fullført, skal du følge det vanlige doseringsregimet som legen din har forskrevet.

**Vanlig dose**
*Pasienter som har hatt en enkeltstående klinisk hendelse*
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken.

*Pasienter med multippel sklerose*
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken. En lavere dose på 22 mikrogram (6 millioner IE), gitt tre ganger i uken, anbefales for pasienter som ikke kan tolerere en høyere dose.

Rebif bør tas tre ganger per uke og om mulig:

- på de samme tre ukedager hver uke (minst 48 timer mellom hver gang, f.eks. mandag, onsdag, fredag)
- på samme tidspunkt på dagen (fortrinnsvis om kvelden)

**Bruk hos barn og ungdom (2 til 17 år)**
Ingen formelle kliniske studier er utført på barn eller ungdom. Det er imidlertid noen kliniske data tilgjengelig som antyder at sikkerhetsprofilen for barn og ungdom som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

**Bruk hos barn (under 2 år)**
Rebif er ikke anbefalt for bruk til barn som er under 2 år.

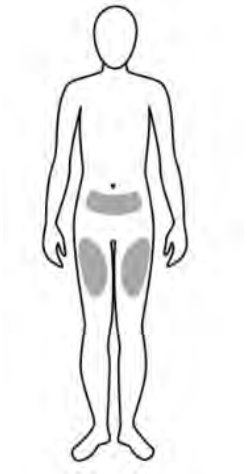
**Administrasjonsmåte**

- Rebif er ment for subkutan injeksjon (under huden).
- De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke Rebif sylinderampuller sammen med applikatoren for å gi legemidlet på en sikker måte hjemme.
- Sylinderampullen skal brukes med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat.
- Det følger en komplett bruksanvisning med applikatoren. Følg bruksanvisningen nøye.
- Nedenfor finner du en kort veiledning for bruken av Rebif sylinderampuller.

*Før du begynner*

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Ta sylinderampullen med Rebif ut av pakningen ved å rive av plastfilmen.
- Kontroller (rett etter at du har tatt den ut av kjøleskapet) at sylinderampullen ikke har frosset i pakningen eller inne i applikatoren. Kun klar til opaliserende oppløsning uten partikler og synlige tegn på forringelse bør brukes.
- Følg bruksanvisningen som medfølger applikatoren for å plassere sylinderampullen i applikatoren og utføre injeksjonen.

*Hvor du skal injisere Rebif*



- Velg et injeksjonssted. Legen din vil gi deg råd om hvor du skal injisere (øvre delen av lårene samt nedre del av magen er egnede steder). Du bør holde oversikt over og variere injeksjonsstedet, slik at ikke et område injiseres for ofte. Dette for å minimere risikoen for nekroser på injeksonsstedet.
  MERK! Ikke bruk steder der du kjenner klumper, harde knuter eller smerte. Snakk med legen din eller en sykepleier hvis du oppdager dette.
- Før injisering, desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og la det tørke. Det kan svi dersom det er litt sprit igjen på huden.

*Hvordan injisere Rebif*

- Legen din vil fortelle deg hvordan du velger riktig dose. Les også instruksjonene i bruksanvisningen som følger med applikatoren (RebiSmart).

| | |
|---|---|
| *RebiSmart* | • RebiSmart er programmert til å lede deg gjennom hele oppstartsprosessen og øker automatisk dosen i løpet av oppstartsperioden. Den vil også instruere deg om når du må skifte sylinderampullen.<br>• Du eller legen din må velge dosen som er forskrevet i RebiSmart-menyen for å sikre en korrekt registrering av dosen.<br>• For å aktivere «oppstart/titrering»-menyen må du eller legen din først velge 44 mikrogram og deretter «oppstart/titrering», velge «på» og bekrefte «oppstart/titrering på» ved å trykke «ok».<br>• Apparatet vil sikre at<br>o Rebif 8,8 mikrogram injiseres tre ganger i uken i løpet av uke en og to<br>o Rebif 22 mikrogram injiseres tre ganger i uken i løpet av uke tre og fire<br>• Fra og med den femte uken, vil RebiSmart automatisk bytte til vanlig doseringsregime. Forsikre deg om at dosen som vises på applikatorens skjerm er lik den forskrevne dosen på 44 mikrogram før injisering.<br>• Plasser RebiSmart i en rett vinkel (90°) mot huden.<br>• Trykk på injeksjonsknappen. Knappen blinker under injeksjonen.<br>• Vent til lyset går av. Det indikerer at injeksjonen er fullført.<br>• Fjern RebiSmart fra injeksjonsstedet. |

*Etter å ha injisert Rebif med RebiSmart*

- Fjern og kast nålen i henhold til bruksanvisning som følger med applikatoren.
- Foreta deretter en forsiktig massasje på injeksjonsstedet med en tørr bomullsdott eller gasbind.
- Oppbevar applikatoren med en sylinderampulle med Rebif i henhold til instruksjonene i pkt. 5 “Hvordan du oppbevarer Rebif”.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har flere spørsmål.

**Dersom du tar for mye av Rebif**
Dersom du får i deg en for høy dose skal du straks kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Rebif**
Hvis du glemmer en dose, fortsetter du som vanlig på neste injeksjonsdag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rebif**
Effekten av behandlingen merkes kanskje ikke med en gang. Du bør derfor ikke slutte å bruke Rebif, men fortsette å bruke det regelmessig for å oppnå ønsket resultat. Hvis du er usikker på fordelene med behandlingen, bør du ta kontakt med legen din.

Du bør ikke avbryte behandlingen uten å kontakte legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt lege umiddelbart og slutt å bruke Rebif hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Alvorlige allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner.** Dersom du like etter å ha tatt Rebif, opplever plutselige pusteproblemer, som kan oppstå assosiert med hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg, elveblest, kløe over hele kroppen og en følelse av svakhet eller matthet. Kontakt lege umiddelbart eller få rask medisinsk hjelp. Disse reaksjonene er *sjeldne* (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på **leverproblemer**: gulsot (gulaktig farge på huden og det hvite i øynene), utbredt kløe, redusert matlyst sammen med kvalme og oppkast, samt at blåmerker lett oppstår i huden. Alvorlige leverproblemer kan være forbundet med ytterligere tegn, f.eks. konsentrasjonsvansker, tretthet og forvirring.

- **Depresjon** er *vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) hos pasienter behandlet for multippel sklerose. Dersom du føler deg **deprimert eller får selvmordstanker**, kontakt lege umiddelbart.

**Snakk med lege hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

- **Influensalignende symptomer** som hodepine, feber, frysninger, muskel- og leddsmerter, tretthet og kvalme er *svært vanlige* (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
  Disse symptomene er vanligvis milde. De er vanligere i begynnelsen av behandlingen og avtar etterhvert som behandlingen fortsetter.
  For å redusere disse symptomene kan legen din anbefale deg å ta smertestillende med feber reduserende effekt før en dose Rebif og deretter inntil 24 timer etter hver injeksjon.

- **Reaksjoner på injeksjonsstedet** i form av rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte og lokal nedbrytning av huden er *svært vanlig*.
  Reaksjoner på injeksjonsstedet avtar vanligvis med tiden.
  Vevsdød (nekrose), absesser og ansamlinger på injeksjonsstedet er *mindre vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
  Se anbefalinger om minimering av risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet under ” Advarsler og forsiktighetsregler”.
  Injeksjonsstedet kan bli infisert (*mindre vanlig*): Huden kan svulme opp, bli øm og hard og hele området kan bli svært smertefullt. Snakk med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- Visse **laboratorieprøver** kan endres. Pasienten merker vanligvis ikke disse forandringene (ingen symptomer). De er oftest milde og går over av seg selv uten å kreve spesiell behandling. Antall røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater kan reduseres enten individuelt *(svært vanlig)* eller alle på en gang *(sjeldent)*. Mulige symptomer som følge av disse forandingene kan være tretthet, redusert evne til å bekjempe infeksjoner, blåmerker eller uforklarlige blødninger. Leverfunksjonstester kan bli forstyrret *(svært vanlig)*. Leverbetennelse er også rapportert (*mindre vanlig*). Dersom du opplever symptomer som tyder på en leversykdom, som redusert matlyst sammen med andre symptomer som kvalme, oppkast og gulsot må du kontakte lege umiddelbart (se ovenfor "Kontakt lege umiddelbart...").

- **Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen** er *mindre vanlig*. Skjoldbruskkjertelen kan enten fungere for kraftig eller utilstrekkelig. Disse forandringene i skjoldbruskkjertelens aktivitet merkes nesten aldri som symptomer av pasienten. Legen din kan foreslå egnede laboratorietester.

- **MS pseudo-relaps** (*ukjent frekvens*): Det er mulig at du i begynnelsen av Rebif behandlingen opplever symptomer som ligner relaps for multippel sklerose. Du kan for eksempel føle at musklene kan være svært spente eller svært svake slik at du ikke kan bevege deg slik du vil. I noen tilfeller er slike symptomer forbundet med feber eller influensalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene må du kontakte legen din.

**Andre mulige bivirkninger:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- Søvnløshet
- Diaré, kvalme, oppkast
- Kløe, utslett (huderupsjon)
- Muskel- og leddsmerter
- Tretthet, feber, frysninger
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- Elveblest
- Epileptiske kramper
- Leverbetennelse (hepatitt)
- Pusteproblemer
- Blodpropp, slik som dyp venetrombose
- Sykdommer i retina (bak i øyet) som betennelse eller blodpropp med påfølgende synslidelser (synsforstyrrelser, synstap)
- Økt svetting

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- Selvmordforsøk
- Alvorlige hudreaksjoner – noen med slimhinneskader
- Blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen din finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.
- Legemiddelindusert lupus erythematosus: en bivirkning ved langvarig bruk av Rebif. Symptomer kan omfatte muskelsmerter, leddsmerter og hevelser og utslett. Du kan også oppleve andre tegn som feber, vekttap og tretthet. Vanligvis forsvinner symptomene i løpet av én eller to uker etter at behandlingen er stoppet.

- Nyreproblemer, inkludert arrdannelse i nyrene, som kan redusere nyrefunksjonen din.
  Hvis du får noen av eller alle disse symptomene:
  - skummende urin
  - tretthet (fatigue)
  - opphovning, særlig av ankler og øyelokk, og vektøkning

  Informer legen din, for det kan være tegn på mulige nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert for interferon beta (ukjent frekvens)
- Svimmelhet
- Nervøsitet
- Tapt matlyst
- Utvidede blodårer og palpitasjon
- Uregelmessig og/eller forandringer i menstruasjonen
- Pulmonal arteriell hypertensjon – en sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Rebif.
- Betennelse i fettvevet under huden (pannikulitt) som kan få huden til å føles hard og muligens utvikle smertefulle, røde klumper eller områder.

Du bør ikke avbryte eller forandre dosen uten at legen din har rådet deg til det.

**Barn og ungdom**
Bivirkninger hos barn og ungdom er de samme som de man ser hos voksne.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. (For å hindre tilfeldig nedfrysing, unngå plassering i nærheten av kjøleelement.)

Etter første injeksjon: brukes innen 28 dager.

Applikatoren (RebiSmart) som inneholder en ferdigfylt sylinderampulle med Rebif må oppbevares i applikatorens oppbevaringsboks i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Med tanke på reisevirksomhet, kan du ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige forandringer i væsken, som f.eks. at løsningen ikke lenger er gjennomsiktig eller at den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Rebif**

- Virkestoffet er interferon beta-1a. Hver sylinderampulle inneholder 132 mikrogram med interferon beta- 1a, som tilsvarer 36 millioner internasjonale enheter (IE).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Rebif ser ut og innholdet i pakningen**

Ferdigfylte sylinderampuller (type 1 glass) med stempelpropp (gummi) og med krympelokk (aliminium og halobutylgummi) inneholdende 1,5 ml oppløsning. Pakning med 4 eller 12 sylinderampuller. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Sylinderampullen skal brukes med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat. Applikatoren leveres separat.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjenglig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rebif 22 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**
interferon beta-1a

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebif
3. Hvordan du bruker Rebif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Rebif er og hva det brukes mot

Rebif tilhører en gruppe legemidler som kalles interferoner. De er naturlige substanser som overfører budskap mellom celler. Interferoner produseres i kroppen og spiller en viktig rolle i vårt immunsystem. Via mekanismer som vi ikke fullt ut kjenner ennå, hjelper interferoner til med å begrense de skadene som oppstår i sentralnervesystemet i forbindelse med multippel sklerose.

Rebif er et meget rent, oppløselig protein som ligner det naturlige interferon beta som produseres i kroppen.

Rebif brukes til behandling av multippel sklerose. Det er vist at Rebif reduserer hyppigheten og alvorlighetsgraden av nye attakk samt forsinker utviklingen av funksjonsnedsettelse.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rebif

**Bruk ikke Rebif**
- dersom du er allergisk overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du for tiden er alvorlig deprimert

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rebif.

- Rebif skal kun anvendes under kontroll av behandlende lege.
- Før du bruker Rebif bør du lese nøye og følge rådene som står under ”Bruksanvisning for RebiDose” som er lagt ved i et separat hefte. Dette for å minimere sjansen for å få nekrose på injeksjonsstedet (nedbrytning av huden og vevsdød) som er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Rebif. Kontakt legen din dersom du får alvorlige lokale reaksjoner.
- Snakk med legen din eller apotek før du bruker Rebif dersom du er allergisk (overfølsom) overfor noen andre legemidler.

- Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Rebif. Det kan hende legen din vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Informer legen din dersom du har sykdom i
- benmarg
- nyre
- lever
- hjerte
- skjoldbruskkjertel
- eller dersom du har vært deprimert
- eller dersom du har hatt epileptiske anfall

I slike tilfeller må behandlingen følges ekstra nøye i tilfelle forverring av noen av disse tilstandene.

**Andre legemidler og Rebif**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du må være spesielt nøye med å fortelle legen din dersom du bruker antiepileptiske legemidler eller antidepressiva.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Rebif kan brukes ved amming.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Både selve sykdommen og behandlingen kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette hvis du er usikker.

**Rebif inneholder natrium og benzylalkohol**
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg benzylalkohol per dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn.

Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har lever eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

## 3. Hvordan du bruker Rebif

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Når du begynner å bruke Rebif, anbefales det å starte behandlingen med en gradvis økning av dosen (såkalt dosetitrering) over de første 4 ukene for å bidra til å redusere bivirkninger. Rebif er tilgjengelig i sylinderampuller på 22 mikrogram og 44 mikrogram for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som automatisk justerer dosen i den første behandlingsmåneden.

**Dose**
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken. Legen din har forskrevet en lavere dose på 22 mikrogram (6 millioner IE), gitt tre ganger i uken. Denne lavere dosen anbefales for pasienter som ikke kan tolerere en høyere dose.

Rebif bør tas tre ganger per uke og om mulig:
- på de samme tre ukedager hver uke (minst 48 timer mellom hver gang, f.eks. mandag, onsdag, fredag)
- på samme tidspunkt på dagen (fortrinnsvis om kvelden)

**Bruk hos barn og ungdom (2 til 17 år)**
Ingen formelle kliniske studier er utført på barn eller ungdom. Det er imidlertid noen kliniske data tilgjengelig som antyder at sikkerhetsprofilen for barn og ungdom som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

**Bruk hos barn (under 2 år)**
Rebif er ikke anbefalt for bruk til barn som er under 2 år.

**Administrasjonsmåte**
- Rebif gis som injeksjon under huden (subkutant) ved hjelp av en ferdigfylt penn kalt ”RebiDose”.
- Bruk hver RebiDose kun en gang.
- De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke Rebif ferdigfylt penn for å gi legemidlet på en sikker måte hjemme.
- Når du gjør dette, vennligst les og følg nøye”Bruksanvisning for RebiDose” som er lagt ved i et separat hefte.

Kun en klar, partikkelfri oppløsning uten synlige tegn på forringelse skal brukes.

**Dersom du tar for mye av Rebif**
Dersom du får i deg en for høy dose skal du straks kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Rebif**
Hvis du glemmer en dose, fortsetter du som vanlig på neste injeksjonsdag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rebif**
Effekten av behandlingen merkes kanskje ikke med en gang. Du bør derfor ikke slutte å bruke Rebif, men fortsette å bruke det regelmessig for å oppnå ønsket resultat. Hvis du er usikker på fordelene med behandlingen, bør du ta kontakt med legen din.

Du bør ikke avbryte behandlingen uten å kontakte legen din først.

Spør lege,apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt lege umiddelbart og slutt å bruke Rebif hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Alvorlige allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner.** Dersom du like etter å ha tatt Rebif, opplever plutselige pusteproblemer, som kan oppstå assosiert med hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg, elveblest, kløe over hele kroppen og en følelse av svakhet eller matthet. Kontakt lege umiddelbart eller få rask medisinsk hjelp. Disse reaksjonene er *sjeldne* (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på **leverproblemer**: gulsot (gulaktig farge på huden og det hvite i øynene), utbredt kløe, redusert matlyst sammen med kvalme og oppkast, samt at blåmerker lett oppstår i huden. Alvorlige leverproblemer kan være forbundet med ytterligere tegn, f.eks. konsentrasjonsvansker, tretthet og forvirring.

- **Depresjon** er *vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) hos pasienter behandlet for multippel sklerose. Dersom du føler deg **deprimert eller får selvmordstanker**, kontakt lege umiddelbart.

**Snakk med lege hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

- **Influensalignende symptomer** som hodepine, feber, frysninger, muskel- og leddsmerter, tretthet og kvalme er *svært vanlige* (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
  Disse symptomene er vanligvis milde. De er vanligere i begynnelsen av behandlingen og avtar etterhvert som behandlingen fortsetter.
  For å redusere disse symptomene kan legen din anbefale deg å ta smertestillende med feber reduserende effekt før en dose Rebif og deretter inntil 24 timer etter hver injeksjon.

- **Reaksjoner på injeksjonsstedet** i form av rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte og lokal nedbrytning av huden er *svært vanlig*.
  Reaksjoner på injeksjonsstedet avtar vanligvis med tiden.
  Vevsdød (nekrose), absesser og ansamlinger på injeksjonsstedet er *mindre vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
  Se anbefalinger om minimering av risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet under ” Advarsler og forsiktighetsregler”.
  Injeksjonsstedet kan bli infisert (*mindre vanlig*): Huden kan svulme opp, bli øm og hard og hele området kan bli svært smertefullt. Snakk med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- Visse **laboratorieprøver** kan endres. Pasienten merker vanligvis ikke disse forandringene (ingen symptomer). De er oftest milde og går over av seg selv uten å kreve spesiell behandling. Antall røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater kan reduseres enten individuelt *(svært vanlig)* eller alle på en gang *(sjeldent)*. Mulige symptomer som følge av disse forandingene kan være tretthet, redusert evne til å bekjempe infeksjoner, blåmerker eller uforklarlige blødninger. Leverfunksjonstester kan bli forstyrret *(svært vanlig)*. Leverbetennelse er også rapportert (*mindre vanlig*). Dersom du opplever symptomer som tyder på en leversykdom, som redusert matlyst sammen med andre symptomer som kvalme, oppkast og gulsot må du kontakte lege umiddelbart (se ovenfor ”Kontakt lege umiddelbart...”).

- **Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen** er *mindre vanlig*. Skjoldbruskkjertelen kan enten fungere for kraftig eller utilstrekkelig. Disse forandringene i skjoldbruskkjertelens aktivitet merkes nesten aldri som symptomer av pasienten. Legen din kan foreslå egnede laboratorietester.

- **MS pseudo-relaps** (*ukjent frekvens*): Det er mulig at du i begynnelsen av Rebif behandlingen opplever symptomer som ligner relaps for multippel sklerose. Du kan for eksempel føle at musklene kan være svært spente eller svært svake slik at du ikke kan bevege deg slik du vil. I noen tilfeller er slike symptomer forbundet med feber eller influensalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene må du kontakte legen din.

**Andre mulige bivirkninger:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- Søvnløshet
- Diaré, kvalme, oppkast
- Kløe, utslett (huderupsjon)
- Muskel- og leddsmerter
- Tretthet, feber, frysninger
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- Elveblest
- Epileptiske kramper
- Leverbetennelse (hepatitt)
- Pusteproblemer
- Blodpropp, slik som dyp venetrombose
- Sykdommer i retina (bak i øyet) som betennelse eller blodpropp med påfølgende synslidelser (synsforstyrrelser, synstap)
- Økt svetting

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- Selvmordforsøk
- Alvorlige hudreaksjoner – noen med slimhinneskader
- Blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen din finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.
- Legemiddelindusert lupus erythematosus: en bivirkning ved langvarig bruk av Rebif. Symptomer kan omfatte muskelsmerter, leddsmerter og hevelser og utslett. Du kan også oppleve andre tegn som feber, vekttap og tretthet. Vanligvis forsvinner symptomene i løpet av én eller to uker etter at behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, inkludert arrdannelse i nyrene, som kan redusere nyrefunksjonen din.
  Hvis du får noen av eller alle disse symptomene:
  - skummende urin
  - tretthet (fatigue)
  - opphovning, særlig av ankler og øyelokk, og vektøkning

  Informer legen din, for det kan være tegn på mulige nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert for interferon beta (ukjent frekvens)
- Svimmelhet
- Nervøsitet
- Tapt matlyst
- Utvidede blodårer og palpitasjon
- Uregelmessig og/eller forandringer i menstruasjonen
- Pulmonal arteriell hypertensjon – en sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Rebif.
- Betennelse i fettvevet under huden (pannikulitt) som kan få huden til å føles hard og muligens utvikle smertefulle, røde klumper eller områder.

Du bør ikke avbryte eller forandre dosen uten at legen din har rådet deg til det.

**Barn og ungdom**
Bivirkninger hos barn og ungdom er de samme som de man ser hos voksne.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. (For å hindre tilfeldig nedfrysing, unngå plassering i nærheten av kjøleelement.)

Med tanke på reisevirksomhet, kan du ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige forandringer i væsken, som f.eks. at løsningen ikke lenger er gjennomsiktig eller at den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Rebif**
- Virkestoffet er interferon beta-1a. Hver ferdigfylte penn inneholder 22 mikrogram med interferon beta- 1a, som tilsvarer 6 millioner internasjonale enheter (IE).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Rebif ser ut og innholdet i pakningen**
Rebif foreligger som injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn til selvinjeksjon. Rebif er en klar til opaliserende oppløsning. Den ferdigfylte pennen er klar til bruk og inneholder 0,5 ml oppløsning. Rebif er tilgjengelig i pakninger på 1, 3 og 12 ferdigfylte penner (RebiDose). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

**Tilvirker**
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjenglig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Bruksanvisning for RebiDose**

**HVORDAN DU BRUKER REBIF FERDIGFYLT PENN (RebiDose)**

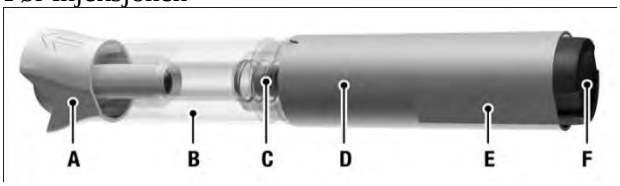
- Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal bruke RebiDose
- Rebif gis som injeksjon under huden (subkutant)
- Bruk hver RebiDose kun en gang
- De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke RebiDose til å gi legemidlet på en sikker måte hjemme. Hvis du har spørsmål om hvordan du skal injisere, snakk med legen din, sykepleier eller apotek for hjelp.
- **Les følgende informasjon nøye før du bruker RebiDose**

## Utstyr

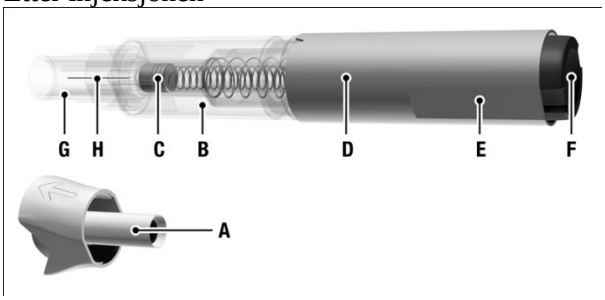
For å gi deg selv en injeksjon vil du trenge:
- En ny RebiDose og
- Spritservietter eller lignende.
- En tørr bomullsdott eller gasbind

Nedenfor er et bilde som viser hvordan RebiDose ser ut.

Før injeksjonen




Etter injeksjonen



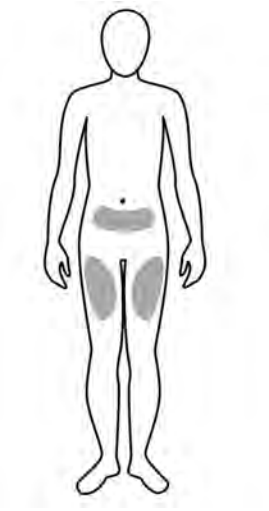

A. Lokk
B. Gjennomsiktig vindu
C. Stempel
D. Doseetikett
E. Hoveddelen
F. Knapp
G. Sikkerhetsdeksel
H. Kanyle

## Før du starter

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Ta RebiDose ut av pakningen ved å rive av plastfilmen.

- Kontroller utseendet til Rebif gjennom det gjennomsiktige vinduet. Den må være klar til opaliserende, partikkelfri og uten tegn på forringelse. Dersom det finnes partikler eller andre tegn på forringelse må du ikke bruke den og kontakte lege, sykepleier eller apotek for hjelp.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten eller ytterboksen til RebiDose (angitt etter Utløpsdato/EXP). Bruk ikke RebiDose hvis utløpsdatoen har utløpt.

**Hvor man skal injisere RebiDose**



- Velg et injeksjonssted. Legen din vil gi deg råd om hvor du skal injisere (øvre delen av lårene samt nedre del av magen er egnede steder).
- Du bør holde oversikt over og variere injeksjonsstedet, slik at ikke et område injiseres for ofte. Dette for å minimere risikoen for vevsvinn (nekroser) på injeksjonsstedet.
- MERK! Ikke bruk steder der du kjenner klumper, harde knuter eller smerte. Snakk med legen din eller en sykepleier om dette.

**Hvordan injisere RebiDose**

- **Ikke** fjern lokket før du er klar til å sette injeksjonen.
- Før injiseringen, desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og la det tørke. Det kan svi dersom det er litt sprit igjen på huden.

- Hold RebiDose i hoveddelen og bruk den andre hånden til å fjerne lokket.

- Hold RebiDose i en rett vinkel (90 grader) mot injeksjonsstedet. Skyv pennen mot huden til du føler motstand. Denne handlingen låser opp knappen.

- Opprettholde nok trykk mot huden og trykk på knappen med tommelen. Du vil høre et klikk som indikerer starten på injeksjonen og stempelet vil begynne å bevege seg. Hold RebiDose trykket mot huden i minst 10 sekunder for å injisere alt legemidlet.
  Det er ikke nødvendig å fortsette å trykke på knappen med tommelen etter at injeksjonen har begynt.

- Fjern RebiDose fra injeksjonsstedet.
  Sikkerhetsdekslet omgir automatisk kanylen og låses på plass for å beskytte deg mot kanylen.

**Etter injeksjonen**

- Se gjennom det gjennomsiktige vinduet for å forsikre deg om at stempelet har flyttet seg til bunnen som vist i figuren.
- Se etter at det ikke er noe væske igjen. Hvis det fortsatt er væske der har ikke alt legemiddel blitt injisert, og du bør rådføre deg med lege eller sykepleier for hjelp

- Foreta deretter en forsiktig massasje på injeksjonsstedet med en tørr bomullsdott eller gasbind.
- Sett **aldri** kanylelokket tilbake på RebiDose. Dette fordi sikkerhetsdekselet nå omgir nålen. **Stikk aldri fingrene dine inn i åpningen til sikkerhetsdekslet.**
- RebiDose er kun til engangsbruk og skal **aldri** brukes om igjen.
- Kast RebiDose umiddelbart etter injeksjonen. Spør apoteket hvordan du kan kaste RebiDose på en trygg måte.

Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller farmasøyt.

**Denne "Bruksanvisningen" ble sist oppdatert den:**

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rebif 44 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**
interferon beta-1a

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebif
3. Hvordan du bruker Rebif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Rebif er og hva det brukes mot

Rebif tilhører en gruppe legemidler som kalles interferoner. De er naturlige substanser som overfører budskap mellom celler. Interferoner produseres i kroppen og spiller en viktig rolle i vårt immunsystem. Via mekanismer som vi ikke fullt ut kjenner ennå, hjelper interferoner til med å begrense de skadene som oppstår i sentralnervesystemet i forbindelse med multippel sklerose.

Rebif er et meget rent, oppløselig protein som ligner det naturlige interferon beta som produseres i kroppen.

Rebif brukes til behandling av multippel sklerose. Det er vist at Rebif reduserer hyppigheten og alvorlighetsgraden av nye attakk samt forsinker utviklingen av funksjonsnedsettelse. Det er også godkjent for bruk hos pasienter som har hatt en enkeltstående klinisk hendelse som sannsynligvis er et første tegn på multippel sklerose.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rebif

**Bruk ikke Rebif**
- dersom du er allergisk overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du for tiden er alvorlig deprimert

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rebif.

- Rebif skal kun anvendes under kontroll av behandlende lege.
- Før du bruker Rebif bør du lese nøye og følge rådene som står under ”Bruksanvisning for RebiDose” som er lagt ved i et separat hefte. Dette for å minimere sjansen for å få nekrose på injeksjonsstedet (nedbrytning av huden og vevsdød) som er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Rebif. Kontakt legen din dersom du får alvorlige lokale reaksjoner.
- Snakk med legen din eller apotek før du bruker Rebif dersom du er allergisk (overfølsom) overfor noen andre legemidler.

- Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Rebif. Det kan hende legen din vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Informer legen din dersom du har sykdom i
- benmarg
- nyre
- lever
- hjerte
- skjoldbruskkjertel
- eller dersom du har vært deprimert
- eller dersom du har hatt epileptiske anfall

I slike tilfeller må behandlingen følges ekstra nøye i tilfelle forverring av noen av disse tilstandene.

**Andre legemidler og Rebif**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du må være spesielt nøye med å fortelle legen din dersom du bruker antiepileptiske legemidler eller antidepressiva.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Rebif kan brukes ved amming.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Både selve sykdommen og behandlingen kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette hvis du er usikker.

**Rebif inneholder natrium og benzylalkohol**
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg benzylalkohol per dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn.

Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har lever eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

## 3. Hvordan du bruker Rebif

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Når du begynner å bruke Rebif, anbefales det å starte behandlingen med en gradvis økning av dosen (såkalt dosetitrering) over de første 4 ukene for å bidra til å redusere bivirkninger. Rebif er tilgjengelig i sylinderampuller på 22 mikrogram og 44 mikrogram for bruk med RebiSmart elektronisk injeksjonsapparat, som automatisk justerer dosen i den første behandlingsmåneden.

**Dose**
*Pasienter som har hatt en enkeltstående klinisk hendelse*
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken.

*Pasienter med multippel sklerose*
Vanlig dose er 44 mikrogram (12 millioner IE), gitt tre ganger i uken.

En lavere dose på 22 mikrogram (6 millioner IE), gitt tre ganger i uken, anbefales for pasienter som ikke kan tolerere en høyere dose.

Rebif bør tas tre ganger per uke og om mulig:
- på de samme tre ukedager hver uke (minst 48 timer mellom hver gang, f.eks. mandag, onsdag, fredag)
- på samme tidspunkt på dagen (fortrinnsvis om kvelden)

**Bruk hos barn og ungdom (2 til 17 år)**
Ingen formelle kliniske studier er utført på barn eller ungdom. Det er imidlertid noen kliniske data tilgjengelig som antyder at sikkerhetsprofilen for barn og ungdom som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre ganger i uken, er den samme som den man ser hos voksne.

**Bruk hos barn (under 2 år)**
Rebif er ikke anbefalt for bruk til barn som er under 2 år.

**Administrasjonsmåte**
- Rebif gis som injeksjon under huden (subkutant) ved hjelp av en ferdigfylt penn kalt ”RebiDose”.
- Bruk hver RebiDose kun en gang.
- De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke Rebif ferdigfylt penn for å gi legemidlet på en sikker måte hjemme.
- Når du gjør dette, vennligst les og følg nøye”Bruksanvisning for RebiDose” som er lagt ved i et separat hefte.

Kun en klar, partikkelfri oppløsning uten synlige tegn på forringelse skal brukes.

**Dersom du tar for mye av Rebif**
Dersom du får i deg en for høy dose skal du straks kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Rebif**
Hvis du glemmer en dose, fortsetter du som vanlig på neste injeksjonsdag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rebif**
Effekten av behandlingen merkes kanskje ikke med en gang. Du bør derfor ikke slutte å bruke Rebif, men fortsette å bruke det regelmessig for å oppnå ønsket resultat. Hvis du er usikker på fordelene med behandlingen, bør du ta kontakt med legen din.

Du bør ikke avbryte behandlingen uten å kontakte legen din først.

Spør lege,apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt lege umiddelbart og slutt å bruke Rebif hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Alvorlige allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner.** Dersom du like etter å ha tatt Rebif, opplever plutselige pusteproblemer, som kan oppstå assosiert med hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg, elveblest, kløe over hele kroppen og en følelse av svakhet eller matthet. Kontakt lege umiddelbart eller få rask medisinsk hjelp. Disse reaksjonene er *sjeldne* (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på **leverproblemer**: gulsot (gulaktig farge på huden og det hvite i øynene), utbredt kløe, redusert matlyst sammen med kvalme og oppkast, samt at blåmerker lett oppstår i huden. Alvorlige leverproblemer kan være forbundet med ytterligere tegn, f.eks. konsentrasjonsvansker, tretthet og forvirring.

- **Depresjon** er *vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) hos pasienter behandlet for multippel sklerose. Dersom du føler deg **deprimert eller får selvmordstanker**, kontakt lege umiddelbart.

**Snakk med lege hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

- **Influensalignende symptomer** som hodepine, feber, frysninger, muskel- og leddsmerter, tretthet og kvalme er *svært vanlige* (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
  Disse symptomene er vanligvis milde. De er vanligere i begynnelsen av behandlingen og avtar etterhvert som behandlingen fortsetter.
  For å redusere disse symptomene kan legen din anbefale deg å ta smertestillende med feber reduserende effekt før en dose Rebif og deretter inntil 24 timer etter hver injeksjon.

- **Reaksjoner på injeksjonsstedet** i form av rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte og lokal nedbrytning av huden er *svært vanlig*.
  Reaksjoner på injeksjonsstedet avtar vanligvis med tiden.
  Vevsdød (nekrose), absesser og ansamlinger på injeksjonsstedet er *mindre vanlig* (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
  Se anbefalinger om minimering av risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet under ” Advarsler og forsiktighetsregler”.
  Injeksjonsstedet kan bli infisert (*mindre vanlig*): Huden kan svulme opp, bli øm og hard og hele området kan bli svært smertefullt. Snakk med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- Visse **laboratorieprøver** kan endres. Pasienten merker vanligvis ikke disse forandringene (ingen symptomer). De er oftest milde og går over av seg selv uten å kreve spesiell behandling. Antall røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater kan reduseres enten individuelt *(svært vanlig)* eller alle på en gang *(sjeldent)*. Mulige symptomer som følge av disse forandingene kan være tretthet, redusert evne til å bekjempe infeksjoner, blåmerker eller uforklarlige blødninger. Leverfunksjonstester kan bli forstyrret *(svært vanlig)*. Leverbetennelse er også rapportert (*mindre vanlig*). Dersom du opplever symptomer som tyder på en leversykdom, som redusert matlyst sammen med andre symptomer som kvalme, oppkast og gulsot må du kontakte lege umiddelbart (se ovenfor ”Kontakt lege umiddelbart...”).

- **Dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen** er *mindre vanlig*. Skjoldbruskkjertelen kan enten fungere for kraftig eller utilstrekkelig. Disse forandringene i skjoldbruskkjertelens aktivitet merkes nesten aldri som symptomer av pasienten. Legen din kan foreslå egnede laboratorietester.

- **MS pseudo-relaps** (*ukjent frekvens*): Det er mulig at du i begynnelsen av Rebif behandlingen opplever symptomer som ligner relaps for multippel sklerose. Du kan for eksempel føle at musklene kan være svært spente eller svært svake slik at du ikke kan bevege deg slik du vil. I noen tilfeller er slike symptomer forbundet med feber eller influensalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene må du kontakte legen din.

**Andre mulige bivirkninger:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- Søvnløshet
- Diaré, kvalme, oppkast
- Kløe, utslett (huderupsjon)
- Muskel- og leddsmerter
- Tretthet, feber, frysninger
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- Elveblest
- Epileptiske kramper
- Leverbetennelse (hepatitt)
- Pusteproblemer
- Blodpropp, slik som dyp venetrombose
- Sykdommer i retina (bak i øyet) som betennelse eller blodpropp med påfølgende synslidelser (synsforstyrrelser, synstap)
- Økt svetting

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- Selvmordforsøk
- Alvorlige hudreaksjoner – noen med slimhinneskader
- Blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen din finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.
- Legemiddelindusert lupus erythematosus: en bivirkning ved langvarig bruk av Rebif. Symptomer kan omfatte muskelsmerter, leddsmerter og hevelser og utslett. Du kan også oppleve andre tegn som feber, vekttap og tretthet. Vanligvis forsvinner symptomene i løpet av én eller to uker etter at behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, inkludert arrdannelse i nyrene, som kan redusere nyrefunksjonen din.
  Hvis du får noen av eller alle disse symptomene:
  - skummende urin
  - tretthet (fatigue)
  - opphovning, særlig av ankler og øyelokk, og vektøkning

  Informer legen din, for det kan være tegn på mulige nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert for interferon beta (ukjent frekvens)
- Svimmelhet
- Nervøsitet
- Tapt matlyst
- Utvidede blodårer og palpitasjon
- Uregelmessig og/eller forandringer i menstruasjonen
- Pulmonal arteriell hypertensjon – en sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Rebif.
- Betennelse i fettvevet under huden (pannikulitt) som kan få huden til å føles hard og muligens utvikle smertefulle, røde klumper eller områder.

Du bør ikke avbryte eller forandre dosen uten at legen din har rådet deg til det.

**Barn og ungdom**
Bivirkninger hos barn og ungdom er de samme som de man ser hos voksne.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. (For å hindre tilfeldig nedfrysing, unngå plassering i nærheten av kjøleelement.)

Med tanke på reisevirksomhet, kan du ta Rebif ut av kjøleskapet og oppbevare den ved høyst 25 °C i en enkelt periode i opptil 14 dager. Rebif må deretter legges tilbake igjen i kjøleskapet og brukes før utløpsdatoen.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige forandringer i væsken, som f.eks. at løsningen ikke lenger er gjennomsiktig eller at den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Rebif**
- Virkestoffet er interferon beta-1a. Hver ferdigfylte penn inneholder 44, mikrogram med interferon beta- 1a, som tilsvarer 12 millioner internasjonale enheter (IE).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, poloxamer 188, L-metionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Rebif ser ut og innholdet i pakningen**
Rebif foreligger som injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn til selvinjeksjon. Rebif er en klar til opaliserende oppløsning. Den ferdigfylte pennen er klar til bruk og inneholder 0,5 ml oppløsning. Rebif er tilgjengelig i pakninger på 1, 3 og 12 ferdigfylte penner (RebiDose). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

**Tilvirker**
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjenglig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Bruksanvisning for RebiDose**

**HVORDAN DU BRUKER REBIF FERDIGFYLT PENN (RebiDose)**

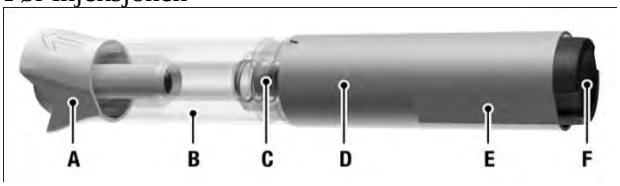
- Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal bruke RebiDose
- Rebif gis som injeksjon under huden (subkutant)
- Bruk hver RebiDose kun en gang
- De(n) første injeksjonen(e) bør foretas under veiledning av trenet helsepersonell. Etter tilstrekkelig opplæring kan du, et familiemedlem, en venn eller omsorgsperson bruke RebiDose til å gi legemidlet på en sikker måte hjemme. Hvis du har spørsmål om hvordan du skal injisere, snakk med legen din, sykepleier eller apotek for hjelp.
- **Les følgende informasjon nøye før du bruker RebiDose**

## Utstyr

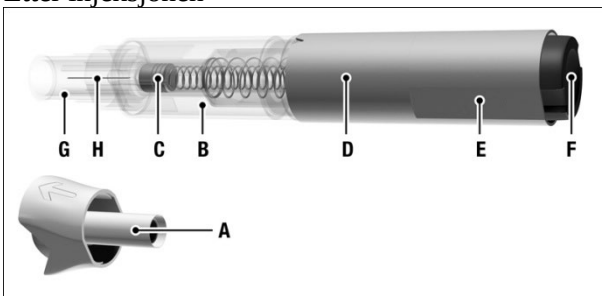
For å gi deg selv en injeksjon vil du trenge:
- En ny RebiDose og
- Spritservietter eller lignende.
- En tørr bomullsdott eller gasbind

Nedenfor er et bilde som viser hvordan RebiDose ser ut.

Før injeksjonen




Etter injeksjonen



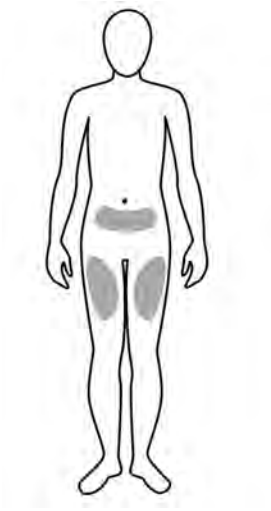

A. Lokk
B. Gjennomsiktig vindu
C. Stempel
D. Doseetikett
E. Hoveddelen
F. Knapp
G. Sikkerhetsdeksel
H. Kanyle

## Før du starter

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Ta RebiDose ut av pakningen ved å rive av plastfilmen.

- Kontroller utseendet til Rebif gjennom det gjennomsiktige vinduet. Den må være klar til opaliserende, partikkelfri og uten tegn på forringelse. Dersom det finnes partikler eller andre tegn på forringelse må du ikke bruke den og kontakte lege, sykepleier eller apotek for hjelp.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten eller ytterboksen til RebiDose (angitt etter Utløpsdato/EXP). Bruk ikke RebiDose hvis utløpsdatoen har utløpt.

**Hvor man skal injisere RebiDose**



- Velg et injeksjonssted. Legen din vil gi deg råd om hvor du skal injisere (øvre delen av lårene samt nedre del av magen er egnede steder).
- Du bør holde oversikt over og variere injeksjonsstedet, slik at ikke et område injiseres for ofte. Dette for å minimere risikoen for vevsvinn (nekroser) på injeksjonsstedet.
- MERK! Ikke bruk steder der du kjenner klumper, harde knuter eller smerte. Snakk med legen din eller en sykepleier om dette.

**Hvordan injisere RebiDose**

- **Ikke** fjern lokket før du er klar til å sette injeksjonen.
- Før injiseringen, desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og la det tørke. Det kan svi dersom det er litt sprit igjen på huden.

- Hold RebiDose i hoveddelen og bruk den andre hånden til å fjerne lokket.

- Hold RebiDose i en rett vinkel (90 grader) mot injeksjonsstedet. Skyv pennen mot huden til du føler motstand. Denne handlingen låser opp knappen.

- Opprettholde nok trykk mot huden og trykk på knappen med tommelen. Du vil høre et klikk som indikerer starten på injeksjonen og stempelet vil begynne å bevege seg. Hold RebiDose trykket mot huden i minst 10 sekunder for å injisere alt legemidlet.
  Det er ikke nødvendig å fortsette å trykke på knappen med tommelen etter at injeksjonen har begynt.

- Fjern RebiDose fra injeksjonsstedet.
  Sikkerhetsdekslet omgir automatisk kanylen og låses på plass for å beskytte deg mot kanylen.

**Etter injeksjonen**

- Se gjennom det gjennomsiktige vinduet for å forsikre deg om at stempelet har flyttet seg til bunnen som vist i figuren.
- Se etter at det ikke er noe væske igjen. Hvis det fortsatt er væske der har ikke alt legemiddel blitt injisert, og du bør rådføre deg med lege eller sykepleier for hjelp

- Foreta deretter en forsiktig massasje på injeksjonsstedet med en tørr bomullsdott eller gasbind.
- Sett **aldri** kanylelokket tilbake på RebiDose. Dette fordi sikkerhetsdekselet nå omgir nålen. **Stikk aldri fingrene dine inn i åpningen til sikkerhetsdekslet.**
- RebiDose er kun til engangsbruk og skal **aldri** brukes om igjen.
- Kast RebiDose umiddelbart etter injeksjonen. Spør apoteket hvordan du kan kaste RebiDose på en trygg måte.

Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller farmasøyt.

**Denne "Bruksanvisningen" ble sist oppdatert den:**