

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 22 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a**.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar till opalescent lösning, med pH 3,5-4,5 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Rebif finns i två styrkor: 22 mikrogram och 44 mikrogram.

För patienter som startar sin Rebif-behandling finns en förpackning med cylinderampull, kassett, innehållande Rebif 22 mikrogram och Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning, för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, vilket möjliggör automatisk dositering specialanpassad efter patientens behov den första månaden.

Dosering

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutan tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutan tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas, rekommenderas att dosen successivt trappas upp.

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

Rebif ges genom subkutan injektion. Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överbäg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådask att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmier ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzymnivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom, alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN). Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Utöver de laboratorietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt.

Störning av sköldkörtelns funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 24 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 22 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter yngre än 3 år för respiratoriska symtom.

Informera patienter som är gravida eller ammar om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis. Används med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttagas vid behandling med Rebif i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas.

Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (*en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring*). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga:	Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta:	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga:	Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypotyreoidism eller hypertyreoidism
-----------------	--

Immunsystemet

Sällsynta:	Anafylaktiska reaktioner*
------------	---------------------------

Lever och gallvägar

Mycket vanliga:	Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser
Vanliga:	Kraftig förhöjning av transaminaser
Mindre vanliga:	Hepatit med eller utan ikterus*
Sällsynta:	Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga:	Depression, sömnlöshet
Sällsynta:	Självmordsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Krampanfall*
Ingen känd frekvens:	Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga:	Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*
-----------------	--

Blodkär

Mindre vanliga:	Tromboemboliska reaktioner*
-----------------	-----------------------------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga:	Dyspné*
Ingen känd frekvens:	Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående
----------	--------------------------------

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga:	Urtikaria*
Sällsynta:	Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytmier, vasodilatation och palpitation, menorrhagi och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner ATC-kod: L03AB07

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2-5A-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2 mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepad subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskild subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 22 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30% under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 30 % (Rebif 22 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för

patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{tau} och C_{max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med andra interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsspruta av typ I-glas, med rostfri nål, innehållande 0,5 ml lösning.

Rebif 22 mikrogram finns i förpackningar om 1, 3, 12 eller 36 sprutor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i den förfyllda sprutan, är färdig för användning. Den kan också administreras med en lämplig autoinjektor.

Endast för engångsbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 maj 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 04 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 44 mikrogram (12 MIE*) interferon beta-1a**.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar till opalescent lösning, med pH 3,5-4,5 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av

- patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros (se avsnitt 5.1)
- patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Rebif finns i två styrkor: 22 mikrogram och 44 mikrogram.

För patienter som startar sin Rebif-behandling finns en förpackning med cylinderampull, kassett, innehållande Rebif 22 mikrogram och Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning, för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, vilket möjliggör automatisk dositering specialanpassad efter patientens behov den första månaden.

Dosering

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas, rekommenderas att patienterna får börja med dosen 8,8 mikrogram subkutant och att dosen ökas under en 4-veckorsperiod upp till måldosen enligt följande schema:

	Rekommenderad titrering (% av slutlig dos)	Titreringsdos för Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka (tiw)
Vecka 1-2	20 %	8,8 mikrogram tiw
Vecka 3-4	50 %	22 mikrogram tiw
Vecka 5+	100 %	44 mikrogram tiw

Första demyeliniseringsepisoden

Doseringen för patienter som har haft en första demyeliniseringsepisod är 44 mikrogram Rebif som ges tre gånger per vecka genom subkutan injektion.

Skovvis multipel skleros

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutant tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutant tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

Rebif ges genom subkutan injektion. Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överbäg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådas att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmi ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzymnivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom, alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN). Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Incidensen är något högre med Rebif 44 än med Rebif 22 mikrogram. Utöver de laboratorietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt. Dessa bör utföras oftare i början av behandlingen med Rebif 44 mikrogram.

Störning av sköldkörtelns funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 13-14 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 44 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter yngre än 3 år för respiratoriska symtom.

Informera patienter som är gravida eller ammar om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis. Används med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling med Rebif i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas.

Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta: Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga: Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypotyreoidism eller hypertyreoidism

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktiska reaktioner*

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser
Vanliga: Kraftig förhöjning av transaminaser
Mindre vanliga: Hepatit med eller utan ikterus*
Sällsynta: Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, sömnlöshet
Sällsynta: Självmodsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk
Mindre vanliga: Krampanfall*
Ingen känd frekvens: Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga: Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*

Blodkärl

Mindre vanliga: Tromboemboliska reaktioner*

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné*
Ingen känd frekvens: Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, illamående

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga:	Urtikaria*
Sällsynta:	Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytm, vasodilatation och palpitation, menorrhagi och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner ATC-kod: L03AB07

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2-5A-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2 mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepade subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskild subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

En enda klinisk episod som tyder på multipel skleros

En kontrollerad klinisk prövning med Rebif genomfördes under två år på patienter med en enda klinisk episod som tydde på demyelinisering på grund av multipel skleros. De patienter som rekryterades till prövningen hade minst två kliniskt tysta lesioner vid T2-viktad MRT-undersökning, med en storlek på minst 3 mm, varav minst en är oval eller periventrikulär eller infratentoriell. Andra sjukdomar än multipel skleros som bättre skulle kunna förklara patientens tecken och symtom hade uteslutits.

Patienterna randomiserades dubbelblindt till att få antingen Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, Rebif 44 mikrogram en gång per vecka eller placebo. Om en andra klinisk demyeliniseringsepisod inträffade som bekräftade definitiv multipel skleros fick patienterna öppet byta till den rekommenderade dosen av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, samtidigt som blindningen av den inledande randomiseringen behölls.

Effektresultaten av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka jämfört med placebo från denna studie är följande:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingsjämförelse Rebif 44 mikrog tiw mot placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mikrog tiw (n=171)	Riskreduktion	Cox proportionella riskkvot [95 % KI]	Log-rank p-värde
Övergång enligt McDonald (2005)					
Antal episoder	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-skattning	85,8 %	62,5 %			
Övergång till CDMS					
Antal episoder	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-skattning	37,5 %	20,6 %			
Genomsnittligt antal CUA-lesioner per patient och undersökning under den dubbelblinda perioden					
Minsta kvadratmedelvärden (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: tre gånger per vecka, KI: konfidensintervall, CUA: kombinerad unik aktiv (<i>combined unique active</i>)					
* Förhållande minsta kvadratmedelvärde [95 % KI]					

För närvarande finns det ingen väletablerad definition av en högriskpatient, även om ett mer konservativt förhållningssätt är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid den första MRT-undersökningen och minst en ny T2-lesion eller en ny Gd-förstärkt lesion vid en uppföljande undersökning minst en månad efter den första. I varje fall bör behandling endast övervägas för patienter som klassificerats som högriskpatienter.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 44 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30 % under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 27 % (Rebif 44 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{tau} och C_{max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med andra interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsspruta av typ I-glas, med rostfri nål, innehållande 0,5 ml lösning.

Rebif 44 mikrogram (finns i förpackningar om 1, 3, 12 eller 36 sprutor).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i den förfyllda sprutan, är färdig för användning. Den kan också administreras med en lämplig autoinjektor.

Endast för engångsbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 maj 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 04 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld cylinderampull, kassett, innehåller 66 mikrogram (18 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml vätska, motsvarande 44 mikrogram/ml.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett.

Klar till opalescent lösning, med pH 3,7-4,1 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Dosering

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutan tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutan tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas, rekommenderas att dosen successivt trappas upp. Rebif 22 mikrogram och Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning, i förpackning med cylinderampull, kassett, finns tillgängliga för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, vilket möjliggör automatisk dositering specialanpassad efter patientens behov den första behandlingsmånaden.

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

Rebif injektionsvätska för subkutan injektion i en cylinderampull är avsett för flerdosbruk tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart efter adekvat undervisning av patienten och/eller vårdgivaren.

Vid administrering ska instruktionerna i bipacksedeln och i respektive bruksanvisning som medföljer RebiSmart följas.

Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras,

rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överbäg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådas att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmier ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzymnivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom, alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN). Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Utöver de laboratorietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt.

Störning av sköldkörtelns funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 24 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 22 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter yngre än 3 år för respiratoriska symtom.

Informera patienter som är gravida eller ammar om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis. Används med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling med Rebif i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas.

Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (*en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring*). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga:	Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta:	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga:	Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypotyreoidism eller hypertyreoidism
-----------------	--

Immunsystemet

Sällsynta:	Anafylaktiska reaktioner*
------------	---------------------------

Lever och gallvägar

Mycket vanliga:	Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser
Vanliga:	Kraftig förhöjning av transaminaser
Mindre vanliga:	Hepatit med eller utan ikterus*
Sällsynta:	Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga:	Depression, sömnlöshet
Sällsynta:	Självmodsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Krampanfall*
Ingen känd frekvens:	Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga:	Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*
-----------------	--

Blodkärl

Mindre vanliga:	Tromboemboliska reaktioner*
-----------------	-----------------------------

Andningsvägar, bröstkor och mediastinum

Mindre vanliga:	Dyspné*
Ingen känd frekvens:	Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående
----------	--------------------------------

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga:	Urtikaria*
Sällsynta:	Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytm, vasodilatation och palpitation, menorrage och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner ATC-kod: L03AB07

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2'-5'-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2-mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepad subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskild subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 22 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30 % under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 30 % (Rebif 22 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{tau} och C_{max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med höga doser av interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.
Efter första injektion: används inom 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Cylinderampullen, kassetten, förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionshjälpmedlet (RebiSmart) som innehåller en förfylld cylinderampull, kassett, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C).

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampuller, kassetter (typ 1-glas) med en propp (gummi) och ett krymplock (aluminium och halobutylgummi) innehållande 1,5 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 4 eller 12 cylinderampuller, kassetter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i förfylld cylinderampull, kassett, är färdig för användning tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart. För förvaring av injektionshjälpmedlet med cylinderampull, kassett, se avsnitt 6.4.

För flerdosbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 maj 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 04 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld cylinderampull, kassett, innehåller 132 mikrogram (36 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml vätska, motsvarande 88 mikrogram/ml.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett.

Klar till opalescent lösning, med pH 3,7-4,1 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av

- patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros (se avsnitt 5.1)
- patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

För patienter som startar sin Rebif-behandling finns en förpackning med cylinderampull, kassett, innehållande Rebif 22 mikrogram och Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning, för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, vilket möjliggör automatisk dositering specialanpassad efter patientens behov den första månaden.

Dosering

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas, rekommenderas att patienterna får börja med dosen 8,8 mikrogram subkutant och att dosen ökas under en 4-veckorsperiod upp till måldosen enligt följande schema:

	Rekommenderad titrering (% av slutlig dos)	Titreringsdos för Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka (tiw)
Vecka 1-2	20 %	8,8 mikrogram tiw
Vecka 3-4	50 %	22 mikrogram tiw
Vecka 5+	100 %	44 mikrogram tiw

Första demyeliniseringsepisoden

Doseringen för patienter som har haft en första demyeliniseringsepisod är 44 mikrogram Rebif som ges tre gånger per vecka genom subkutan injektion.

Skovvis multipel skleros

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutan tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutan tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

Rebif injektionsvätska för subkutan injektion i en cylinderampull är avsett för flerdosbruk tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart efter adekvat undervisning av patienten och/eller vårdgivaren.

Vid administrering ska instruktionerna i bipacksedeln och i respektive bruksanvisning som medföljer RebiSmart följas.

Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överbäg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådas att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmier ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzymnivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom, alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN). Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Incidensen är något högre med Rebif 44 än med Rebif 22 mikrogram. Utöver de laborietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt. Dessa bör utföras oftare i början av behandlingen med Rebif 44 mikrogram.

Störning av sköldkörtelns funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 13-14 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 44 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter yngre än 3 år för respiratoriska symtom.

Informera patienter som är gravida eller ammar om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis. Används med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling med Rebif i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas.

Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (*en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring*). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta: Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga: Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypotyreoidism eller hypertyreoidism

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktiska reaktioner*

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser
Vanliga: Kraftig förhöjning av transaminaser
Mindre vanliga: Hepatit med eller utan ikterus*
Sällsynta: Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, sömnlöshet
Sällsynta: Självmodsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk
Mindre vanliga: Krampanfall*
Ingen känd frekvens: Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga: Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*

Blodkärl

Mindre vanliga: Tromboemboliska reaktioner*

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné*
Ingen känd frekvens: Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, illamående

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga:	Urtikaria*
Sällsynta:	Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytm, vasodilatation och palpitation, menorrhagi och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner ATC-kod: L03AB07

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2-5A-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2 mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepade subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskild subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

En enda klinisk episod som tyder på multipel skleros

En kontrollerad klinisk prövning med Rebif genomfördes under två år på patienter med en enda klinisk episod som tydde på demyelinisering på grund av multipel skleros. De patienter som rekryterades till prövningen hade minst två kliniskt tysta lesioner vid T2-viktad MRT-undersökning, med en storlek på minst 3 mm, varav minst en är oval eller periventrikulär eller infratentoriell. Andra sjukdomar än multipel skleros som bättre skulle kunna förklara patientens tecken och symtom hade uteslutits.

Patienterna randomiserades dubbelblindt till att få antingen Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, Rebif 44 mikrogram en gång per vecka eller placebo. Om en andra klinisk demyeliniseringsepisod inträffade som bekräftade definitiv multipel skleros fick patienterna öppet byta till den rekommenderade dosen av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, samtidigt som blindningen av den inledande randomiseringen behölls.

Effektresultaten av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka jämfört med placebo från denna studie är följande:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingsjämförelse Rebif 44 mikrog tiw mot placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mikrog tiw (n=171)	Riskreduktion	Cox proportionella riskkvot [95 % KI]	Log-rank p-värde
Övergång enligt McDonald (2005)					
Antal episoder	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-skattning	85,8 %	62,5 %			
Övergång till CDMS					
Antal episoder	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-skattning	37,5 %	20,6 %			
Genomsnittligt antal CUA-lesioner per patient och undersökning under den dubbelblinda perioden					
Minsta kvadratmedelvärden (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: tre gånger per vecka, KI: konfidensintervall, CUA: kombinerad unik aktiv (<i>combined unique active</i>)					
* Förhållande minsta kvadratmedelvärde [95 % KI]					

För närvarande finns det ingen väletablerad definition av en högriskpatient, även om ett mer konservativt förhållningssätt är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid den första MRT-undersökningen och minst en ny T2-lesion eller en ny Gd-förstärkt lesion vid en uppföljande undersökning minst en månad efter den första. I varje fall bör behandling endast övervägas för patienter som klassificerats som högriskpatienter.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 44 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30 % under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 27 % (Rebif 44 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{tau} och C_{max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med höga doser av interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter första injektion: används inom 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Cylinderampullen, kassetten, förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionshjälpmedlet (RebiSmart) som innehåller en förfylld cylinderampull, kassett, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C).

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampuller, kassetter (typ 1-glas) med en propp (gummi) och ett krymplock (aluminium och halobutylgummi) innehållande 1,5 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 4 eller 12 cylinderampuller, kassetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i förfylld cylinderampull, kassett, är färdig för användning tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart. För förvaring av injektionshjälpmedlet med cylinderampull, kassett, se avsnitt 6.4.

För flerdosbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 maj 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 04 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 22 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a** i 0,5 ml lösning.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar till opalescent lösning, med pH 3,5-4,5 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Rebif finns i två styrkor: 22 mikrogram och 44 mikrogram.

För patienter som startar sin Rebif-behandling finns en förpackning med cylinderampull, kassett, innehållande Rebif 22 mikrogram och Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning, för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, vilket möjliggör automatisk dositering specialanpassad efter patientens behov den första månaden.

Dosering

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutan tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutan tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas, rekommenderas att dosen successivt trappas upp.

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

RebiDose är en förfylld injektionspenna som är färdig för subkutan injektion. Den är avsedd för engångsbruk och ska endast användas efter adekvat undervisning av patienten och/eller vårdgivaren.

Vid administrering av Rebif med RebiDose ska instruktionerna i bipacksedeln följas.

Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och

njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådas att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmier ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzyminivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom, alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN). Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Utöver de laboratorietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt.

Störning av sköldkörteln funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 24 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 22 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter yngre än 3 år för respiratoriska symtom.

Informera patienter som är gravida eller ammar om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis. Används med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttagas vid behandling med Rebif i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas.

Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (*en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring*). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga:	Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta:	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga:	Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypotyroidism eller hypertyroidism
-----------------	--

Immunsystemet

Sällsynta:	Anafylaktiska reaktioner*
------------	---------------------------

Lever och gallvägar

Mycket vanliga:	Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser
Vanliga:	Kraftig förhöjning av transaminaser
Mindre vanliga:	Hepatit med eller utan ikterus*
Sällsynta:	Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga:	Depression, sömnlöshet
Sällsynta:	Självmordsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Krampanfall*
Ingen känd frekvens:	Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga:	Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*
-----------------	--

Blodkär

Mindre vanliga:	Tromboemboliska reaktioner*
-----------------	-----------------------------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga:	Dyspné*
Ingen känd frekvens:	Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående
----------	--------------------------------

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga:	Urtikaria*
Sällsynta:	Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytm, vasodilatation och palpitation, menorrhagi och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner ATC-kod: L03AB07

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2-5A-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2 mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepade subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskild subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 22 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30% under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 30 % (Rebif 22 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för

patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{tau} och C_{max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med höga doser av interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsspruta av typ I-glas, med rostfri nål, innehållande 0,5 ml lösning.
Sprutan är innesluten i en injektionspenna för engångsbruk som kallas RebiDose.

Förpackningsstorlekar om 1, 3 eller 12 förfyllda injektionspennor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i de förfyllda injektionspennorna är färdig för användning. Kartongen innehåller en bipacksedel med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Endast för engångsbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 maj 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 04 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 44 mikrogram (12 MIE*) interferon beta-1a** i 0,5 ml lösning.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar till opalescent lösning, med pH 3,5-4,5 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av

- patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros (se avsnitt 5.1)
- patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Rebif finns i två styrkor: 22 mikrogram och 44 mikrogram.

För patienter som startar sin Rebif-behandling finns en förpackning med cylinderampull, kassett, innehållande Rebif 22 mikrogram och Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning, för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, vilket möjliggör automatisk dositering specialanpassad efter patientens behov den första månaden.

Dosering

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas, rekommenderas att patienterna får börja med dosen 8,8 mikrogram subkutant och att dosen ökas under en 4-veckorsperiod upp till måldosen enligt följande schema:

	Rekommenderad titrering (% av slutlig dos)	Titreringsdos för Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka (tiw)
Vecka 1-2	20 %	8,8 mikrogram tiw
Vecka 3-4	50 %	22 mikrogram tiw
Vecka 5+	100 %	44 mikrogram tiw

Första demyeliniseringsepisoden

Doseringen för patienter som har haft en första demyeliniseringsepisod är 44 mikrogram Rebif som ges tre gånger per vecka genom subkutan injektion.

Skovvis multipel skleros

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutant tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutant tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrisk retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

RebiDose är en förfylld injektionspenna som är färdig för subkutan injektion. Den är avsedd för engångsbruk och ska endast användas efter adekvat undervisning av patienten och/eller vårdgivaren.

Vid administrering av Rebif med RebiDose ska instruktionerna i bipacksedeln följas.

Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överbäg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådas att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmier ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzymnivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom, alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN). Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Incidensen är något högre med Rebif 44 än med Rebif 22 mikrogram. Utöver de laborietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt. Dessa bör utföras oftare i början av behandlingen med Rebif 44 mikrogram.

Störning av sköldkörtelns funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 13-14 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 44 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter yngre än 3 år för respiratoriska symtom.

Informera patienter som är gravida eller ammar om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis. Används med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som över tid kan ansamlas i kroppen och orsaka metabolisk acidosis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling med Rebif i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas.

Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (*en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring*). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta: Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga: Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypotyreoidism eller hypertyreoidism

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktiska reaktioner*

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser
Vanliga: Kraftig förhöjning av transaminaser
Mindre vanliga: Hepatit med eller utan ikterus*
Sällsynta: Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, sömnlöshet
Sällsynta: Självmodsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk
Mindre vanliga: Krampanfall*
Ingen känd frekvens: Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga: Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*

Blodkärl

Mindre vanliga: Tromboemboliska reaktioner*

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné*
Ingen känd frekvens: Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, illamående

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga:	Urtikaria*
Sällsynta:	Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrisk population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytm, vasodilatation och palpitation, menorrhagi och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner ATC-kod: L03AB07

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2-5A-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2 mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepade subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskild subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

En enda klinisk episod som tyder på multipel skleros

En kontrollerad klinisk prövning med Rebif genomfördes under två år på patienter med en enda klinisk episod som tydde på demyelinisering på grund av multipel skleros. De patienter som rekryterades till prövningen hade minst två kliniskt tysta lesioner vid T2-viktad MRT-undersökning, med en storlek på minst 3 mm, varav minst en är oval eller periventrikulär eller infratentoriell. Andra sjukdomar än multipel skleros som bättre skulle kunna förklara patientens tecken och symtom hade uteslutits.

Patienterna randomiserades dubbelblindt till att få antingen Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, Rebif 44 mikrogram en gång per vecka eller placebo. Om en andra klinisk demyeliniseringsepisod inträffade som bekräftade definitiv multipel skleros fick patienterna öppet byta till den rekommenderade dosen av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, samtidigt som blindningen av den inledande randomiseringen behölls.

Effektresultaten av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka jämfört med placebo från denna studie är följande:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingsjämförelse Rebif 44 mikrog tiw mot placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mikrog tiw (n=171)	Riskreduktion	Cox proportionella riskkvot [95 % KI]	Log-rank p-värde
Övergång enligt McDonald (2005)					
Antal episoder	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-skattning	85,8 %	62,5 %			
Övergång till CDMS					
Antal episoder	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-skattning	37,5 %	20,6 %			
Genomsnittligt antal CUA-lesioner per patient och undersökning under den dubbelblinda perioden					
Minsta kvadratmedelvärden (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: tre gånger per vecka, KI: konfidensintervall, CUA: kombinerad unik aktiv (combined unique active)					
* Förhållande minsta kvadratmedelvärde [95 % KI]					

För närvarande finns det ingen väletablerad definition av en högriskpatient, även om ett mer konservativt förhållningssätt är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid den första MRT-undersökningen och minst en ny T2-lesion eller en ny Gd-förstärkt lesion vid en uppföljande undersökning minst en månad efter den första. I varje fall bör behandling endast övervägas för patienter som klassificerats som högriskpatienter.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 44 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30 % under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 27 % (Rebif 44 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{tau} och C_{max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med höga doser av interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Poloxamer 188
L-metionin
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsspruta av typ I-glas, med rostfri nål, innehållande 0,5 ml lösning.
Sprutan är innesluten i en injektionspenna för engångsbruk som kallas RebiDose.

Förpackningsstorlekar om 1, 3 eller 12 förfyllda injektionspennor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i de förfyllda injektionspennorna är färdig för användning. Kartongen innehåller en bipacksedel med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Endast för engångsbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 maj 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 04 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING MED 1, 3, 12 OCH 36 FÖRFYLLEDA SPRUTOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 22 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
interferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Deklaration: Varje förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 22 mikrogram (6 MIE) interferon beta-1a

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld spruta.
3 förfyllda sprutor.
12 förfyllda sprutor.
36 förfyllda sprutor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**Förvaras i kylskåp.**

Får ej frysas.

Sprutan förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Patienten kan förvara Rebif vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/001 1 förfylld spruta
EU/1/98/063/002 3 förfyllda sprutor
EU/1/98/063/003 12 förfyllda sprutor
EU/1/98/063/020 36 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

rebif 22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rebif 22 mikrog. injektionsvätska, lösning

interferon beta-1a
s.c. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

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

6. ÖVRIGT

Merck Europe B.V.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING MED 1, 3, 12 OCH 36 FÖRFYLLEDA SPRUTOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
interferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Deklaration: Varje förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 44 mikrogram (12 MIE) interferon beta-1a

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och natriumhydroxid för pH-justerings och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld spruta.
3 förfyllda sprutor.
12 förfyllda sprutor.
36 förfyllda sprutor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**Förvaras i kylskåp.**

Får ej frysas.

Sprutan förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Patienten kan förvara Rebif vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/004 1 förfylld spruta
EU/1/98/063/005 3 förfyllda sprutor
EU/1/98/063/006 12 förfyllda sprutor
EU/1/98/063/021 36 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

rebif 44

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rebif 44 mikrog. injektionsvätska, lösning

interferon beta-1a
s.c. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

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

6. ÖVRIGT

Merck Europe B.V.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING MED 4 OCH 12 CYLINDERAMPULLER, KASSETTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett

interferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Deklaration: Varje cylinderampull, kassett, innehåller 66 mikrogram (18 MIE) interferon beta-1a i 1,5 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

4 cylinderampuller, kassetter

12 cylinderampuller, kassetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

För flerdosbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter första injektionen: används inom 28 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Cylinderampullen, kassetten, förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionshjälpmedlet som innehåller en cylinderampull, kasset, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C). Patienten kan förvara Rebif vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/008 4 cylinderampuller, kassetter
EU/1/98/063/018 12 cylinderampuller, kassetter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rebif 22/0,5

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
CYLINDERAMPULL, KASSETT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rebif 22 mikrog./0,5 ml injektionsvätska, lösning injektionsvätska

interferon beta-1a
s.c. användning s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

66 mikrogram (18 miljoner IE)/1,5 ml 1,5 ml = 66 mikrog (18 milj. IE)

6. ÖVRIGT

Merck Europe B.V.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING MED 4 OCH 12 CYLINDERAMPULLER, KASSETTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett

interferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Deklaration: Varje cylinderampull, kassett, innehåller 132 mikrogram (36 MIE) interferon beta-1a i 1,5 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

4 cylinderampuller, kassetter

12 cylinderampuller, kassetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

För flerdosbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter första injektionen: används inom 28 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Cylinderampullen, kassetten, förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionshjälpmedlet som innehåller en cylinderampull, kassett, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C). Patienten kan förvara Rebif vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/009 4 cylinderampuller, kassetter
EU/1/98/063/019 12 cylinderampuller, kassetter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rebif 44/0,5

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
CYLINDERAMPULL, KASSETT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rebif 44 mikrog./0,5 ml injektionsvätska, lösning injektionsvätska

interferon beta-1a
s.c. användning s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

132 mikrogram (36 miljoner IE)/1,5 ml 1,5 ml = 132 mikrog (36 milj. IE)

6. ÖVRIGT

Merck Europe B.V.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING MED 1, 3 OCH 12 FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 22 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

interferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Deklaration: Varje förfylld injektionspenna innehåller 22 mikrogram (6 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld injektionspenna. RebiDose.
3 förfyllda injektionspennor. RebiDose.
12 förfyllda injektionspennor. RebiDose.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda injektionspennan förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Patienten kan förvara Rebif vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/011 1 förfylld injektionspenna
EU/1/98/063/012 3 förfyllda injektionspennor
EU/1/98/063/013 12 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rebif 22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rebif 22 mikrogram mikrog injektionsvätska, lösning injektionsvätska

interferon beta-1a
s.c. användning s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

22 mikrogram (6 miljoner IE)/0,5 ml 0,5 ml = 22 mikrog (6 milj. IE)

6. ÖVRIGT

Merck Europe B.V.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING MED 1, 3 OCH 12 FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

interferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Deklaration: Varje förfylld injektionspenna innehåller 44 mikrogram (12 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld injektionspenna. RebiDose.
3 förfyllda injektionspennor. RebiDose.
12 förfyllda injektionspennor. RebiDose.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda injektionspennan förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Patienten kan förvara Rebif vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/014 1 förfylld injektionspenna
EU/1/98/063/015 3 förfyllda injektionspennor
EU/1/98/063/016 12 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rebif 44

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rebif 44 mikrogram mikrog injektionsvätska, lösning injektionsvätska

interferon beta-1a
s.c. användning s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

44 mikrogram (12 miljoner IE)/0,5 ml 0,5 ml = 44 mikrog (12 milj. IE)

6. ÖVRIGT

Merck Europe B.V.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Rebif 22 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta interferon beta-1a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif
3. Hur du använder Rebif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebif är och vad det används för

Rebif tillhör en grupp av läkemedel som kallas interferoner. De är naturliga substanser som överför budskap mellan celler. Interferoner produceras av kroppen och spelar en viktig roll i immunsystemet. Genom mekanismer som inte är helt klarlagda, hjälper interferoner till att begränsa skador i det centrala nervsystemet i samband med multipel skleros.

Rebif är ett mycket rent, lösligt protein som liknar det naturliga interferon beta som produceras i kroppen.

Rebif används för behandling av multipel skleros. Läkemedlet har visat sig reducera skovens antal och svårighetsgrad samt fördröja utvecklingen av invaliditet.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif

Använd inte Rebif

- om du är allergisk mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allvarligt deprimerad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rebif.

- Rebif ska bara användas under kontroll av din läkare.
- Innan behandlingen med Rebif startar bör du noggrant läsa och sen följa de instruktioner som ges under rubriken "Hur du använder Rebif", detta för att minska risken för nekros på injektionsstället (nedbrytning av huden och vävnadsdöd) vilket har rapporterats för patienter som behandlas med Rebif. Kontakta din läkare om du får besvärliga lokala reaktioner.
- Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rebif om du är allergisk (överkänslig) mot något annat läkemedel.

- Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen. Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Rebif. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

Tala om för din läkare om du har

- benmärgssjukdom
- njursjukdom
- leversjukdom
- hjärtsjukdom
- sköldkörtelsjukdom
- eller om du har varit deprimerad
- eller om du har haft epileptiska anfall

så att läkaren noggrant kan följa behandlingen och en eventuell försämring av dessa tillstånd.

Andra läkemedel och Rebif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du använder läkemedel mot epilepsi (antiepileptika) eller mot depression (antidepressiva).

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Både själva sjukdomen och behandlingen kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Ta upp detta med din läkare om det oroar dig.

Rebif innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedelinnehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn.

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det.

Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidos).

3. Hur du använder Rebif

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

När du börjar använda Rebif rekommenderas att du inleder behandlingen genom att gradvis öka dosen (så kallad ”dostitrering”) under de första 4 veckorna för att bidra till att minska biverkningar. Rebif finns tillgängligt som cylinderampuller, kassetter, à 22 mikrogram respektive 44 mikrogram för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, som automatiskt justerar dosen under den första behandlingsmånaden.

Dos

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan. Din läkare har ordinerat dig en lägre dos om 22 mikrogram (6 miljoner IE) given tre gånger i veckan. Denna lägre dos rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen.

Rebif bör tas tre gånger per vecka, och om det är möjligt:

- på samma tre veckodagar varje vecka (minst 48 timmar mellan varje gång, t.ex. måndag, onsdag, fredag)
- vid samma tidpunkt på dygnet (helst på kvällen).

Användning för barn och ungdomar (2 till 17 år)

Inga formella kliniska studier har utförts på barn eller ungdomar. Det finns emellertid en del kliniska data tillgängliga som tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Användning för barn (under 2 år)

Rebif rekommenderas inte för användning till barn som är under 2 år.

Administreringsätt

Rebif ska injiceras subkutant (under huden).

Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda Rebif sprutorna för att injicera läkemedlet hemma. Det kan också ges med en lämplig autoinjektor.

Läs följande instruktion noggrant om du ska injicera Rebif:

Endast för engångsbruk.

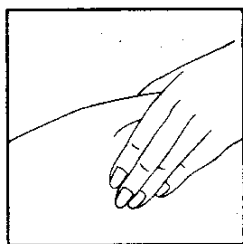
Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Så här injicerar du Rebif

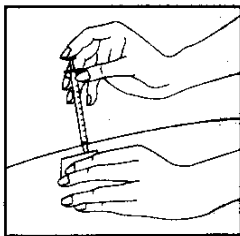


- Välj ett injektionsställe. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig möjliga injektionsställen på kroppen (bra ställen är övre delen av låren och nedre delen av buken). Håll sprutan som en penna eller en dartpil. Kom ihåg att variera injektionsställen, så att inget område injiceras för ofta. Detta för att minska risken för nekros (lokal vävnadsdöd) på injektionsstället. OBS: injicera inte där du känner knölar, hårda knutor eller smärta. Tala om för din läkare eller sjukvårdspersonal om du hittar något sådant.

- Tvätta händerna med tvål och vatten.
- Tag sprutan med Rebif från blisterförpackningen genom att riva av plastfilmen.
- Använd en sprit-sudd till att tvätta huden vid injektionsstället före injektion. Låt huden torka. Om det finns lite alkohol kvar på huden kan det svida.



- Nyp försiktigt ihop huden vid injektionsstället (för att lyfta upp den lite).
- Vila handleden mot huden nära injektionsstället och stick in nålen i huden i rät vinkel med en snabb och bestämd rörelse.



- Injicera läkemedlet genom att pressa långsamt på pistongen (pressa in pistongen helt tills sprutan är tom).
- Håll en bomullstuss mot injektionsstället och dra ut nålen.

- Massera försiktigt injektionsstället med en torr bomullstuss eller gasväv.
- Kasta det material du har använt: kasta nålen och den tomma ampullen i en avfallsbehållare så fort du är klar med injektionen.

Om du använt för stor mängd av Rebif

I händelse av överdosering, ska du genast kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda Rebif

Om du glömmet en dos, ska du fortsätta att injicera på nästa injektionsdag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Rebif

Effekten av Rebif kanske inte märks med detsamma. Du bör därför inte sluta att ta Rebif, utan fortsätta att använda det regelbundet för att uppnå önskat resultat. Skulle du vara osäker på nyttan med behandlingen, bör du rådgöra med din läkare.

Du bör inte sluta behandlingen utan att först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd Rebif om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets) reaktion.** Om det strax efter Rebif-injektionen plötsligt känns svårt att andas, vilket kan uppstå i samband med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, nässelutslag, klåda över hela kroppen, och en känsla av svaghet eller matthet, ska du genast kontakta din läkare eller söka akut läkarhjälp. Dessa reaktioner är *sällsynta* (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Informera omedelbart din läkare om du upplever något av följande möjliga symtom på **leverproblem**: gulsot (huden eller ögonvitorna gulnar), utbredd klåda, aptitförlust följt av illamående och kräkningar samt lätt får blåmärken i huden. Allvarliga leverproblem kan förknippas med ytterligare tecken, t.ex. koncentrationssvårigheter, sömnlighet och förvirring.
- **Depression** är *vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos behandlade patienter med multipel skleros. Om du känner dig **deprimerad eller får självmordstankar**, rapportera detta omedelbart till din läkare.

Tala med läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Influensaliknande symtom**, som huvudvärk, feber, frossa, muskel- och ledsmärtor, trötthet samt illamående är *mycket vanliga* (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Dessa symtom är oftast milda, är vanligare i början av behandlingen och avtar vid fortsatt användning.
För att minska dessa symtom kan din läkare råda dig att ta ett febernedsättande och smärtstillande läkemedel innan du tar en dos av Rebif och därefter under ett dygn efter varje injektion.
- **Reaktioner på injektionsstället** såsom rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta och nedbrytning av huden är *mycket vanliga*.
Förekomst av reaktioner på injektionsstället avtar vanligtvis med tiden.
Vävnadsdöd (nekros), bölder och knölar på injektionsstället är *mindre vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
Se rekommendationerna under avsnittet ”Varningar och försiktighet” för att minimera risken för reaktioner på injektionsstället.
Injektionsstället kan bli infekterat (*mindre vanliga*); huden kan bli svullen, ömmande och hård och hela området kan smärta. Kontakta din läkare för rådgivning om du upplever något av dessa symtom.
- Vissa **laboratorietester** kan förändras. Dessa förändringar märks i allmänhet inte av patienten (inga symtom), är vanligtvis övergående och milda, samt kräver oftast ingen särskild behandling.
Antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar kan minska antingen endast en sort (*mycket vanliga*) eller alla sorter på en gång (*sällsynta*). Dessa förändringar kan resultera i möjliga symtom som trötthet, minskad motståndskraft mot infektioner, blåmärken eller oförklarlig blödning. Leverfunktionstester kan påverkas (*mycket vanliga*). Leverinflammation har också rapporterats (*mindre vanliga*). Kontakta läkare omedelbart (se ovan ”Kontakta omedelbart din läkare...”) om du upplever symtom som tyder på leverstörning såsom aptitförlust följt av andra symtom som illamående, kräkningar eller gulsot.
- **Störd sköldkörtelaktivitet** är *mindre vanliga*. Sköldkörteln kan fungera antingen överdrivet eller otillräckligt. Dessa förändringar i sköldkörtelaktivitet känns nästan aldrig av patienten som symtom, men din läkare kan rekommendera laboratorietestning.
- **Falskt MS skov** (*ingen känd frekvens*): Det är möjligt att du i början av din behandling med Rebif upplever symtom som påminner om ett multipel skleros skov. Till exempel kan dina muskler kännas ömma eller väldigt svaga, vilket förhindrar dig från att röra dig som du vill. I vissa fall kopplas sådana symtom ihop med feber eller influensaliknande symtom som beskrivs ovan. Tala med din läkare om du märker några av dessa biverkningar.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Insomnia (sömnsvårigheter)
- Diarré, illamående, kräkningar
- Klåda, exantem (hudutslag)
- Muskel- och ledvärk
- Trötthet, feber, frossa
- Håravfall

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Nässelutslag
- Epileptiska anfall
- Leverinflammation (hepatit)
- Andningssvårigheter
- Blodproppar såsom djup ventrombos
- Retinal störning (bakre delen av ögat) såsom inflammation eller blodproppar med synrubbing som följd (synstörningar, synbortfall)
- Ökad svettning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Självmodsförsök
- Allvarliga hudreaktioner – ibland med skador på slemhinnor
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.
- Läkemedelsinducerad lupus erythematosus: en biverkning vid långvarig användning av Rebif. Symtomen kan innefatta muskelvärk, värkande och svullna leder samt hudutslag. Du kan också uppleva andra tecken som feber, viktnedgång och trötthet. Vanligtvis försvinner symtomen inom en eller två veckor efter avslutad behandling.
- Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra din njurfunktion.
Om du får något eller samtliga av dessa symtom:
 - skummande urin
 - trötthet
 - svullnad, framför allt i fotleder och ögonlock samt viktökning.Tala med läkaren eftersom det kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats för interferon beta (ingen känd frekvens):

- Yrsel
- Nervositet
- Aptitförlust
- Utvidgade blodkärl och hjärklappning
- Oregelbunden och/eller förändrad menstruation
- Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Rebif.
- Inflammation i fettvävnaden under huden (pannikulit), som kan göra att huden känns hård, med eventuell utveckling av smärtsamma röda knölar eller fläckar.

Du ska inte avsluta eller förändra medicineringen utan att rådgöra med din läkare.

Barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebif ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. (För att förhindra att läkemedlet fryses, undvik att placera det i närheten av kylelementet).

Hos slutanvändaren kan Rebif tas ut från kylskåpet och förvaras vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några tecken på att det har försämrats, t.ex. om lösningen inte längre är klar eller om den innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1a. Varje spruta innehåller 22 mikrogram motsvarande 6 miljoner internationella enheter (IE) interferon beta-1a.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rebif är en injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta med fast nål för självinjicering. Rebif är en klar till lätt grumlig lösning. Den förfyllda sprutan är färdig för användning och innehåller 0,5 ml lösning.

Rebif finns i förpackningar om 1, 3, 12 eller 36 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta interferon beta-1a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif
3. Hur du använder Rebif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebif är och vad det används för

Rebif tillhör en grupp av läkemedel som kallas interferoner. De är naturliga substanser som överför budskap mellan celler. Interferoner produceras av kroppen och spelar en viktig roll i immunsystemet. Genom mekanismer som inte är helt klarlagda, hjälper interferoner till att begränsa skador i det centrala nervsystemet i samband med multipel skleros.

Rebif är ett mycket rent, lösligt protein som liknar det naturliga interferon beta som produceras i kroppen.

Rebif används för behandling av multipel skleros. Läkemedlet har visat sig reducera skovens antal och svårighetsgrad samt fördröja utvecklingen av invaliditet. Det är också godkänt för användning hos patienter som har haft en enda klinisk episod som troligen var ett första tecken på multipel skleros.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif

Använd inte Rebif

- om du är allergisk mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allvarligt deprimerad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rebif.

- Rebif ska bara användas under kontroll av din läkare.
- Innan behandlingen med Rebif startar bör du noggrant läsa och sen följa de instruktioner som ges under rubriken "Hur du använder Rebif", detta för att minska risken för nekros på injektionsstället (nedbrytning av huden och vävnadsdöd) vilket har rapporterats för patienter som behandlas med Rebif. Kontakta din läkare om du får besvärliga lokala reaktioner.
- Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rebif om du är allergisk (överkänslig) mot något annat läkemedel.

- Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen. Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Rebif. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

Tala om för din läkare om du har

- benmärgssjukdom
- njursjukdom
- leversjukdom
- hjärtsjukdom
- sköldkörtelsjukdom
- eller om du har varit deprimerad
- eller om du har haft epileptiska anfall

så att läkaren noggrant kan följa behandlingen och en eventuell försämring av dessa tillstånd.

Andra läkemedel och Rebif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du använder läkemedel mot epilepsi (antiepileptika) eller mot depression (antidepressiva).

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Både själva sjukdomen och behandlingen kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Ta upp detta med din läkare om det oroar dig.

Rebif innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn.

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det.

Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du använder Rebif

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

När du börjar använda Rebif rekommenderas att du inleder behandlingen genom att gradvis öka dosen (så kallad "dostitrering") under de första 4 veckorna för att bidra till att minska biverkningar. Rebif finns tillgängligt som cylinderampuller, kassetter, à 22 mikrogram respektive 44 mikrogram för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, som automatiskt justerar dosen under den första behandlingsmånaden.

Dos

Patienter som har haft en enda klinisk episod

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan.

Patienter med multipel skleros

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan.

En lägre dos om 22 mikrogram (6 miljoner IE) given tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen.

Rebif bör tas tre gånger per vecka, och om det är möjligt:

- på samma tre veckodagar varje vecka (minst 48 timmar mellan varje gång, t.ex. måndag, onsdag, fredag)
- vid samma tidpunkt på dygnet (helst på kvällen).

Användning för barn och ungdomar (2 till 17 år)

Inga formella kliniska studier har utförts på barn eller ungdomar. Det finns emellertid en del kliniska data tillgängliga som tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Användning för barn (under 2 år)

Rebif rekommenderas inte för användning till barn som är under 2 år.

Administreringssätt

Rebif ska injiceras subkutan (under huden).

Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda Rebif sprutorna för att injicera läkemedlet hemma. Det kan också ges med en lämplig autoinjektor.

Läs följande instruktion noggrant om du ska injicera Rebif:

Endast för engångsbruk.

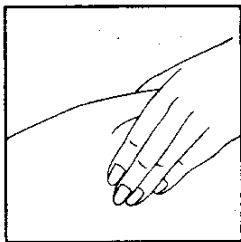
Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Så här injicerar du Rebif

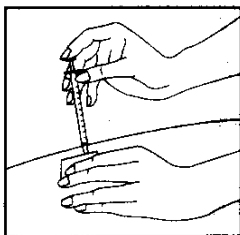


- Välj ett injektionsställe. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig möjliga injektionsställen på kroppen (bra ställen är övre delen av låren och nedre delen av buken). Håll sprutan som en penna eller en dartpil. Kom ihåg att variera injektionsställen, så att inget område injiceras för ofta. Detta för att minska risken för nekros (lokal vävnadsdöd) på injektionsstället. OBS: injicera inte där du känner knölar, hårda knutor eller smärta. Tala om för din läkare eller sjukvårdspersonal om du hittar något sådant.

- Tvätta händerna med tvål och vatten.
- Tag sprutan med Rebif från blisterförpackningen genom att riva av plastfilmen.
- Använd en sprit-sudd till att tvätta huden vid injektionsstället före injektion. Låt huden torka. Om det finns lite alkohol kvar på huden kan det svida.



- Nyp försiktigt ihop huden vid injektionsstället (för att lyfta upp den lite).
- Vila handleden mot huden nära injektionsstället och stick in nålen i huden i rät vinkel med en snabb och bestämd rörelse.



- Injicera läkemedlet genom att pressa långsamt på pistongen (pressa in pistongen helt tills sprutan är tom).
- Håll en bomullstuss mot injektionsstället och dra ut nålen.

- Massera försiktigt injektionsstället med en torr bomullstuss eller gasväv.
- Kasta det material du har använt: kasta nålen och den tomma ampullen i en avfallsbehållare så fort du är klar med injektionen.

Om du använt för stor mängd av Rebif

I händelse av överdosering, ska du genast kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda Rebif

Om du glömmet en dos, ska du fortsätta att injicera på nästa injektionsdag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Rebif

Effekten av Rebif kanske inte märks med detsamma. Du bör därför inte sluta att ta Rebif, utan fortsätta att använda det regelbundet för att uppnå önskat resultat. Skulle du vara osäker på nyttan med behandlingen, bör du rådgöra med din läkare.

Du bör inte sluta behandlingen utan att först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd Rebif om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets) reaktion.** Om det strax efter Rebif-injektionen plötsligt känns svårt att andas, vilket kan uppstå i samband med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, nässelutslag, klåda över hela kroppen, och en känsla av svaghet eller matthet, ska du genast kontakta din läkare eller söka akut läkarhjälp. Dessa reaktioner är *sällsynta* (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Informera omedelbart din läkare om du upplever något av följande möjliga symtom på **leverproblem**: gulsot (huden eller ögonvitorna gulnar), utbredd klåda, aptitförlust följt av illamående och kräkningar samt lätt får blåmärken i huden. Allvarliga leverproblem kan förknippas med ytterligare tecken, t.ex. koncentrationssvårigheter, sömnighet och förvirring.

- **Depression** är *vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos behandlade patienter med multipel skleros. Om du känner dig **deprimerad eller får självmordstankar**, rapportera detta omedelbart till din läkare.

Tala med läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Influensaliknande symtom**, som huvudvärk, feber, frossa, muskel- och ledsmärter, trötthet samt illamående är *mycket vanliga* (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Dessa symtom är oftast milda, är vanligare i början av behandlingen och avtar vid fortsatt användning. För att minska dessa symtom kan din läkare råda dig att ta ett febernedsättande och smärtstillande läkemedel innan du tar en dos av Rebif och därefter under ett dygn efter varje injektion.
- **Reaktioner på injektionsstället** såsom rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta och nedbrytning av huden är *mycket vanliga*. Förekomst av reaktioner på injektionsstället avtar vanligtvis med tiden. Vävnsdöd (nekros), bölder och knölar på injektionsstället är *mindre vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer). Se rekommendationerna under avsnittet "Varningar och försiktighet" för att minimera risken för reaktioner på injektionsstället. Injektionsstället kan bli infekterat (*mindre vanliga*); huden kan bli svullen, ömmande och hård och hela området kan smärta. Kontakta din läkare för rådgivning om du upplever något av dessa symtom.
- Vissa **laboratorietester** kan förändras. Dessa förändringar märks i allmänhet inte av patienten (inga symtom), är vanligtvis övergående och milda, samt kräver oftast ingen särskild behandling. Antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar kan minska antingen endast en sort (*mycket vanliga*) eller alla sorter på en gång (*sällsynta*). Dessa förändringar kan resultera i möjliga symtom som trötthet, minskad motståndskraft mot infektioner, blåmärken eller oförklarlig blödning. Leverfunktionstester kan påverkas (*mycket vanliga*). Leverinflammation har också rapporterats (*mindre vanliga*). Kontakta läkare omedelbart (se ovan "Kontakta omedelbart din läkare...") om du upplever symtom som tyder på leverstörning såsom aptitförlust följt av andra symtom som illamående, kräkningar eller gulsot.
- **Störd sköldkörtelaktivitet** är *mindre vanliga*. Sköldkörteln kan fungera antingen överdrivet eller otillräckligt. Dessa förändringar i sköldkörtelaktivitet känns nästan aldrig av patienten som symtom, men din läkare kan rekommendera laboratorietestning.
- **Falskt MS skov (ingen känd frekvens)**: Det är möjligt att du i början av din behandling med Rebif upplever symtom som påminner om ett multipel skleros skov. Till exempel kan dina muskler kännas ömma eller väldigt svaga, vilket förhindrar dig från att röra dig som du vill. I vissa fall kopplas sådana symtom ihop med feber eller influensaliknande symtom som beskrivs ovan. Tala med din läkare om du märker några av dessa biverkningar.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Insomnia (sömnsvårigheter)
- Diarré, illamående, kräkningar
- Klåda, exantem (hudutslag)
- Muskel- och ledvärk

- Trötthet, feber, frossa
- Håravfall

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Nässelutslag
- Epileptiska anfall
- Leverinflammation (hepatit)
- Andningssvårigheter
- Blodproppar såsom djup ventrombos
- Retinal störning (bakre delen av ögat) såsom inflammation eller blodproppar med synrubbnig som följd (synstörningar, synbortfall)
- Ökad svettning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Självmodsförsök
- Allvarliga hudreaktioner – ibland med skador på slemhinnor
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.
- Läkemedelsinducerad lupus erythematosus: en biverkning vid långvarig användning av Rebif. Symtomen kan innefatta muskelvärk, värkande och svullna leder samt hudutslag. Du kan också uppleva andra tecken som feber, viktnedgång och trötthet. Vanligtvis försvinner symtomen inom en eller två veckor efter avslutad behandling.
- Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra din njurfunktion.
Om du får något eller samtliga av dessa symtom:
 - skummande urin
 - trötthet
 - svullnad, framför allt i fotleder och ögonlock samt viktökning.
 Tala med läkaren eftersom det kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats för interferon beta (ingen känd frekvens):

- Yrsel
- Nervositet
- Aptitförlust
- Utvidgade blodkärl och hjärklappning
- Oregelbunden och/eller förändrad menstruation
- Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Rebif.
- Inflammation i fettvävnaden under huden (pannikulit), som kan göra att huden känns hård, med eventuell utveckling av smärtsamma röda knölar eller fläckar.

Du ska inte avsluta eller förändra medicineringen utan att rådgöra med din läkare.

Barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebif ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. (För att förhindra att läkemedlet fryses, undvik att placera det i närheten av kylelementet).

Hos slutanvändaren kan Rebif tas ut från kylskåpet och förvaras vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några tecken på att det har försämrats, t.ex. om lösningen inte längre är klar eller om den innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1a. Varje spruta innehåller 44 mikrogram motsvarande 12 miljoner internationella enheter (IE) interferon beta-1a.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rebif är en injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta med fast nål för självinjicering. Rebif är en klar till lätt grumlig lösning. Den förfyllda sprutan är färdig för användning och innehåller 0,5 ml lösning.

Rebif finns i förpackningar om 1, 3, 12 eller 36 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett interferon beta-1a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif
3. Hur du använder Rebif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebif är och vad det används för

Rebif tillhör en grupp av läkemedel som kallas interferoner. De är naturliga substanser som överför budskap mellan celler. Interferoner produceras av kroppen och spelar en viktig roll i immunsystemet. Genom mekanismer som inte är helt klarlagda, hjälper interferoner till att begränsa skador i det centrala nervsystemet i samband med multipel skleros.

Rebif är ett mycket rent, lösligt protein som liknar det naturliga interferon beta som produceras i kroppen.

Rebif används för behandling av multipel skleros. Läkemedlet har visat sig reducera skovens antal och svårighetsgrad samt fördröja utvecklingen av invaliditet.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif

Använd inte Rebif

- om du är allergisk mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allvarligt deprimerad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rebif.

- Rebif ska bara användas under kontroll av din läkare.
- Innan behandlingen med Rebif startar bör du noggrant läsa och sen följa de instruktioner som ges under rubriken "Hur du använder Rebif", detta för att minska risken för nekros på injektionsstället (nedbrytning av huden och vävnadsdöd) vilket har rapporterats för patienter som behandlas med Rebif. Kontakta din läkare om du får besvärliga lokala reaktioner.
- Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rebif om du är allergisk (överkänslig) mot något annat läkemedel.

- Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen. Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Rebif. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

Tala om för din läkare om du har

- benmärgssjukdom
- njursjukdom
- leversjukdom
- hjärtsjukdom
- sköldkörtelsjukdom
- eller om du har varit deprimerad
- eller om du har haft epileptiska anfall

så att läkaren noggrant kan följa behandlingen och en eventuell försämring av dessa tillstånd.

Andra läkemedel och Rebif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du använder läkemedel mot epilepsi (antiepileptika) eller mot depression (antidepressiva).

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Både själva sjukdomen och behandlingen kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Ta upp detta med din läkare om det oroar dig.

Rebif innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn.

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det.

Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du använder Rebif

För flerdosbruk.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Initial titrering av dosen:

När du börjar använda Rebif rekommenderas att du inleder behandlingen genom att gradvis öka dosen (så kallad "dositrering") under de första 4 veckorna för att bidra till att minska några biverkningar.

Det rekommenderas att:

- Rebif 8,8 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka ett och två.
- Rebif 22 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka tre och fyra.

Från och med den femte veckan, efter att den inledande perioden har slutförts, ska du följa den vanliga dosregim som läkaren ordinerar.

Vanlig dos

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan. Din läkare har ordinerat dig en lägre dos om 22 mikrogram (6 miljoner IE) given tre gånger i veckan. Denna lägre dos rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen.

Rebif bör tas tre gånger per vecka, och om det är möjligt:

- på samma tre veckodagar varje vecka (minst 48 timmar mellan varje gång, t.ex. måndag, onsdag, fredag)
- vid samma tidpunkt på dygnet (helst på kvällen).

Användning för barn och ungdomar (2 till 17 år)

Inga formella kliniska studier har utförts på barn eller ungdomar. Det finns emellertid en del kliniska data tillgängliga som tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Användning för barn (under 2 år)

Rebif rekommenderas inte för användning till barn som är under 2 år.

Administreringsätt

- Rebif ska injiceras subkutant (under huden).
- Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda Rebif cylinderampuller, kassetter, med ditt injektionshjälpmedel för att injicera läkemedlet hemma.
- Cylinderampullen, kassetten, ska användas tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart.
- Fullständig bruksanvisning medföljer ditt injektionshjälpmedel. Följ denna noga.
- Kortfattade instruktioner för hur du använder Rebif cylinderampuller, kassetter ges nedan.

Innan du börjar

- Tvätta händerna noga med tvål och vatten.
- Tag cylinderampullen, kassetten, med Rebif från blisterförpackningen genom att riva av plastfilmen.
- Kontrollera (när du tar ut Rebif ur kylskåpet) att cylinderampullen, kassetten, inte har frusit i förpackningen eller i injektionshjälpmedlet. Endast klar till opalskimrande lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.
- För att placera cylinderampullen, kassetten, i injektionshjälpmedlet och göra injektionen, följ bruksanvisningen som medföljer ditt injektionshjälpmedel.

Var du injicerar Rebif



- Välj ett injektionsställe. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig möjliga injektionsställen på kroppen (bra ställen är övre delen av låren och nedre delen av buken). Kom ihåg att variera injektionsställen, så att inget område injiceras för ofta. Detta för att minska risken för nekros (lokal vävnadsdöd) på injektionsstället. OBS: injicera inte där du känner knölar, hårda knutor eller smärta. Tala om för din läkare eller sjukvårdspersonal om du hittar något sådant.
- Använd en sprit-sudd för att tvätta huden på injektionsstället före injektion. Låt huden torka. Om det finns lite alkohol kvar på huden kan det svida.

Så här injicerar du Rebif

- Din läkare talar om för dig hur du väljer den rätta dosen. Läs också instruktionerna i bruksanvisningen som medföljer ditt injektionshjälpmedel (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart är programmerat för att vägleda dig genom initieringsprocessen och ökar dosen automatiskt under den inledande perioden. Hjälpmedlet talar också om när du behöver byta cylinderampullen, kassetten. • Du eller läkaren måste välja den ordinerade dosen via RebiSmart-menyn för att säkerställa korrekt registrering av dosen. • För att aktivera menyn en "initierings/titrerings" måste du eller din läkare först välja 44 mikrogram, därefter "initiering/titrering", välja "på" och bekräfta "initiering/titrering på" genom att trycka på "ok". • Hjälpmedlet säkerställer att: ○ Rebif 8,8 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka ett och två. ○ Rebif 22 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka tre och fyra. • Från och med den femte veckan byter RebiSmart automatiskt till den vanliga dosregimen. Kontrollera att den dos som visas på injektionshjälpmedlets skärm motsvarar den ordinerade dosen om 22 mikrogram innan du injicerar. • Placera RebiSmart vinkelrätt (90°) mot huden. • Tryck på injektionsknappen. Under injektionen blinkar knappen. • Vänta tills ljuset slocknar. Detta talar om att injektionen är färdig. • Ta bort RebiSmart från injektionsstället.
------------------	---

Efter injektion av Rebif med RebiSmart

- Ta bort och kassera nålen i enlighet med bruksanvisningen som medföljer ditt injektionshjälpmedel.
- Massera försiktigt injektionsstället med en torr bomullstuss eller gasväv.
- Förvara ditt injektionshjälpmedel innehållande en cylinderampull, kassett, med Rebif enligt instruktionen i avsnitt 5 "Hur Rebif ska förvaras".

Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Om du använt för stor mängd av Rebif

I händelse av överdosering, ska du genast kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda Rebif

Om du glömmet en dos, ska du fortsätta att injicera på nästa injektionsdag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Rebif

Effekten av Rebif kanske inte märks med detsamma. Du bör därför inte sluta att ta Rebif, utan fortsätta att använda det regelbundet för att uppnå önskat resultat. Skulle du vara osäker på nyttan med behandlingen, bör du rådgöra med din läkare.

Du bör inte sluta behandlingen utan att först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd Rebif om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets) reaktion.** Om det strax efter Rebif-injektionen plötsligt känns svårt att andas, vilket kan uppstå i samband med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, nässelutslag, klåda över hela kroppen, och en känsla av svaghet eller matthet, ska du genast kontakta din läkare eller söka akut läkarhjälp. Dessa reaktioner är *sällsynta* (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Informera omedelbart din läkare om du upplever något av följande möjliga symtom på **leverproblem**: gulst (huden eller ögonvitorna gulnar), utbredd klåda, aptitförlust följt av illamående och kräkningar samt lätt får blåmärken i huden. Allvarliga leverproblem kan förknippas med ytterligare tecken, t.ex. koncentrationssvårigheter, sömnhet och förvirring.
- **Depression** är *vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos behandlade patienter med multipel skleros. Om du känner dig **deprimerad eller får självmordstankar**, rapportera detta omedelbart till din läkare.

Tala med läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Influensaliknande symtom**, som huvudvärk, feber, frossa, muskel- och ledsmärtor, trötthet samt illamående är *mycket vanliga* (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Dessa symtom är oftast milda, är vanligare i början av behandlingen och avtar vid fortsatt användning. För att minska dessa symtom kan din läkare råda dig att ta ett febernedsättande och smärtstillande läkemedel innan du tar en dos av Rebif och därefter under ett dygn efter varje injektion.
- **Reaktioner på injektionsstället** såsom rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta och nedbrytning av huden är *mycket vanliga*. Förekomst av reaktioner på injektionsstället avtar vanligtvis med tiden. Vävnadsdöd (nekros), bölder och knölar på injektionsstället är *mindre vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer). Se rekommendationerna under avsnittet "Varningar och försiktighet" för att minimera risken för reaktioner på injektionsstället. Injektionsstället kan bli infekterat (*mindre vanliga*); huden kan bli svullen, ömmande och hård och hela området kan smärta. Kontakta din läkare för rådgivning om du upplever något av dessa symtom.
- Vissa **laboratorietester** kan förändras. Dessa förändringar märks i allmänhet inte av patienten (inga symtom), är vanligtvis övergående och milda, samt kräver oftast ingen särskild behandling.

Antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar kan minska antingen endast en sort (*mycket vanliga*) eller alla sorter på en gång (*sällsynta*). Dessa förändringar kan resultera i möjliga symtom som trötthet, minskad motståndskraft mot infektioner, blåmärken eller oförklarlig blödning. Leverfunktionstester kan påverkas (*mycket vanliga*). Leverinflammation har också rapporterats (*mindre vanliga*). Kontakta läkare omedelbart (se ovan "Kontakta omedelbart din läkare...") om du upplever symtom som tyder på leverstörning såsom aptitförlust följt av andra symtom som illamående, kräkningar eller gulsot.

- **Störd sköldkörtelaktivitet** är *mindre vanliga*. Sköldkörteln kan fungera antingen överdrivet eller otillräckligt. Dessa förändringar i sköldkörtelaktivitet känns nästan aldrig av patienten som symtom, men din läkare kan rekommendera laboratorietestning.
- **Falskt MS skov** (*ingen känd frekvens*): Det är möjligt att du i början av din behandling med Rebif upplever symtom som påminner om ett multipel skleros skov. Till exempel kan dina muskler kännas ömma eller väldigt svaga, vilket förhindrar dig från att röra dig som du vill. I vissa fall kopplas sådana symtom ihop med feber eller influensaliknande symtom som beskrivs ovan. Tala med din läkare om du märker några av dessa biverkningar.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Insomnia (sömnsvårigheter)
- Diarré, illamående, kräkningar
- Klåda, exantem (hudutslag)
- Muskel- och ledvärk
- Trötthet, feber, frossa
- Håravfall

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Nässelutslag
- Epileptiska anfall
- Leverinflammation (hepatit)
- Andningssvårigheter
- Blodproppar såsom djup ventrombos
- Retinal störning (bakre delen av ögat) såsom inflammation eller blodproppar med synrubbning som följd (synstörningar, synbortfall)
- Ökad svettning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Självmodsförsök
- Allvarliga hudreaktioner – ibland med skador på slemhinnor
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.
- Läkemedelsinducerad lupus erythematosus: en biverkning vid långvarig användning av Rebif. Symtomen kan innefatta muskelsmärk, värkande och svullna leder samt hudutslag. Du kan också uppleva andra tecken som feber, viktnedgång och trötthet. Vanligtvis försvinner symtomen inom en eller två veckor efter avslutad behandling.

- Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra din njurfunktion.
Om du får något eller samtliga av dessa symtom:
 - skummande urin
 - trötthet
 - svullnad, framför allt i fotleder och ögonlock samt viktökning.
 Tala med läkaren eftersom det kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats för interferon beta (ingen känd frekvens):

- Yrsel
- Nervositet
- Aptitförlust
- Utvidgade blodkärl och hjärtklappning
- Oregelbunden och/eller förändrad menstruation
- Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Rebif.
- Inflammation i fettvävnaden under huden (pannikulit), som kan göra att huden känns hård, med eventuell utveckling av smärtsamma röda knölar eller fläckar.

Du ska inte avsluta eller förändra medicineringen utan att rådöra med din läkare.

Barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebif ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. (För att förhindra att läkemedlet fryses, undvik att placera det i närheten av kylelementet).

Efter första injektionen: används inom 28 dagar.

Injektionshjälpmedlet (RebiSmart) som innehåller en förfylld cylinderampull, kassett, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C). Hos slutanvändaren kan Rebif tas ut från kylskåpet och förvaras vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några tecken på att det har försämrats, t.ex. om lösningen i cylinderampullen, kassetten, inte längre är klar och färglös eller om den innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1a. Varje cylinderampull, kassett, innehåller 66 mikrogram motsvarande 18 miljoner internationella enheter (IE) interferon beta-1a.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Förfylld cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en kolv, en propp (gummi) och ett krymplock (aluminium och halobutylgummi), innehållande 1,5 ml lösning. Förpackningsstorlek: 4 eller 12 cylinderampuller, kassetter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Cylinderampullen, kassetten, ska användas tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart. Injektionshjälpmedlet tillhandahålls separat.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett interferon beta-1a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif
3. Hur du använder Rebif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebif är och vad det används för

Rebif tillhör en grupp av läkemedel som kallas interferoner. De är naturliga substanser som överför budskap mellan celler. Interferoner produceras av kroppen och spelar en viktig roll i immunsystemet. Genom mekanismer som inte är helt klarlagda, hjälper interferoner till att begränsa skador i det centrala nervsystemet i samband med multipel skleros.

Rebif är ett mycket rent, lösligt protein som liknar det naturliga interferon beta som produceras i kroppen.

Rebif används för behandling av multipel skleros. Läkemedlet har visat sig reducera skovens antal och svårighetsgrad samt fördröja utvecklingen av invaliditet. Det är också godkänt för användning hos patienter som har haft en enda klinisk episod som troligen var ett första tecken på multipel skleros.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif

Använd inte Rebif

- om du är allergisk mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allvarligt deprimerad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rebif.

- Rebif ska bara användas under kontroll av din läkare.
- Innan behandlingen med Rebif startar bör du noggrant läsa och sen följa de instruktioner som ges under rubriken "Hur du använder Rebif", detta för att minska risken för nekros på injektionsstället (nedbrytning av huden och vävnadsdöd) vilket har rapporterats för patienter som behandlas med Rebif. Kontakta din läkare om du får besvärliga lokala reaktioner.
- Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rebif om du är allergisk (överkänslig) mot något annat läkemedel.
- Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen. Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter

att du började med Rebif. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

Tala om för din läkare om du har

- benmärgssjukdom
- njursjukdom
- leversjukdom
- hjärtsjukdom
- sköldkörtelsjukdom
- eller om du har varit deprimerad
- eller om du har haft epileptiska anfall

så att läkaren noggrant kan följa behandlingen och en eventuell försämring av dessa tillstånd.

Andra läkemedel och Rebif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du använder läkemedel mot epilepsi (antiepileptika) eller mot depression (antidepressiva).

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Både själva sjukdomen och behandlingen kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Ta upp detta med din läkare om det oroar dig.

Rebif innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn.

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det.

Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du använder Rebif

För flerdosbruk.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Initial titrering av dosen:

När du börjar använda Rebif rekommenderas att du inleder behandlingen genom att gradvis öka dosen (så kallad "dostitrering") under de första 4 veckorna för att bidra till att minska några biverkningar.

Det rekommenderas att:

- Rebif 8,8 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka ett och två.
- Rebif 22 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka tre och fyra.

Från och med den femte veckan, efter att den inledande perioden har slutförts, ska du följa den vanliga dosregim som läkaren ordinerar.

Vanlig dos

Patienter som har haft en enda klinisk episod

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan.

Patienter med multipel skleros

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan.

En lägre dos om 22 mikrogram (6 miljoner IE) given tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen.

Rebif bör tas tre gånger per vecka, och om det är möjligt:

- på samma tre veckodagar varje vecka (minst 48 timmar mellan varje gång, t.ex. måndag, onsdag, fredag)
- vid samma tidpunkt på dygnet (helst på kvällen).

Användning för barn och ungdomar (2 till 17 år)

Inga formella kliniska studier har utförts på barn eller ungdomar. Det finns emellertid en del kliniska data tillgängliga som tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Användning för barn (under 2 år)

Rebif rekommenderas inte för användning till barn som är under 2 år.

Administreringssätt

- Rebif ska injiceras subkutant (under huden).
- Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda Rebif cylinderampuller, kassetter, med ditt injektionshjälpmedel för att injicera läkemedlet hemma.
- Cylinderampullen, kassetten, ska användas tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart.
- Fullständig bruksanvisning medföljer ditt injektionshjälpmedel. Följ denna noga.
- Kortfattade instruktioner för hur du använder Rebif cylinderampuller, kassetter ges nedan.

Innan du börjar

- Tvätta händerna noga med tvål och vatten.
- Tag cylinderampullen, kassetten, med Rebif från blisterförpackningen genom att riva av plastfilmen.
- Kontrollera (när du tar ut Rebif ur kylskåpet) att cylinderampullen, kassetten, inte har frusit i förpackningen eller i injektionshjälpmedlet. Endast klar till opalskimrande lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.
- För att placera cylinderampullen, kassetten, i injektionshjälpmedlet och göra injektionen, följ bruksanvisningen som medföljer ditt injektionshjälpmedel.

Var du injicerar Rebif



- Välj ett injektionsställe. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig möjliga injektionsställen på kroppen (bra ställen är övre delen av låren och nedre delen av buken). Kom ihåg att variera injektionsställen, så att inget område injiceras för ofta. Detta för att minska risken för nekros (lokal vävnadsdöd) på injektionsstället. OBS: injicera inte där du känner knölar, hårda knutor eller smärta. Tala om för din läkare eller sjukvårdspersonal om du hittar något sådant.
- Använd en sprit-sudd för att tvätta huden på injektionsstället före injektion. Låt huden torka. Om det finns lite alkohol kvar på huden kan det svida.

Så här injicerar du Rebif

- Din läkare talar om för dig hur du väljer den rätta dosen. Läs också instruktionerna i bruksanvisningen som medföljer ditt injektionshjälpmedel (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart är programmerat för att vägleda dig genom initieringsprocessen och ökar dosen automatiskt under den inledande perioden. Hjälpmedlet talar också om när du behöver byta cylinderampullen, kassetten. • Du eller läkaren måste välja den ordinerade dosen via RebiSmart-menyn för att säkerställa korrekt registrering av dosen. • För att aktivera menyn en "initierings/titrerings" måste du eller din läkare först välja 44 mikrogram, därefter "initiering/titrering", välja "på" och bekräfta "initiering/titrering på" genom att trycka på "ok". • Hjälpmedlet säkerställer att: ○ Rebif 8,8 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka ett och två. ○ Rebif 22 mikrogram injiceras tre gånger per vecka under vecka tre och fyra. • Från och med den femte veckan byter RebiSmart automatiskt till den vanliga dosregimen. Kontrollera att den dos som visas på injektionshjälpmedlets skärm motsvarar den ordinerade dosen om 44 mikrogram innan du injicerar. • Placera RebiSmart vinkelrätt (90°) mot huden. • Tryck på injektionsknappen. Under injektionen blinkar knappen. • Vänta tills ljuset slocknar. Detta talar om att injektionen är färdig. • Ta bort RebiSmart från injektionsstället.
------------------	---

Efter injektion av Rebif med RebiSmart

- Ta bort och kassera nålen i enlighet med bruksanvisningen som medföljer ditt injektionshjälpmedel.
- Massera försiktigt injektionsstället med en torr bomullstuss eller gasväv.
- Förvara ditt injektionshjälpmedel innehållande en cylinderampull, kassett, med Rebif enligt instruktionen i avsnitt 5 "Hur Rebif ska förvaras".

Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Om du använt för stor mängd av Rebif

I händelse av överdosering, ska du genast kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda Rebif

Om du glömmet en dos, ska du fortsätta att injicera på nästa injektionsdag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Rebif

Effekten av Rebif kanske inte märks med detsamma. Du bör därför inte sluta att ta Rebif, utan fortsätta att använda det regelbundet för att uppnå önskat resultat. Skulle du vara osäker på nyttan med behandlingen, bör du rådgöra med din läkare.

Du bör inte sluta behandlingen utan att först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd Rebif om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets) reaktion.** Om det strax efter Rebif-injektionen plötsligt känns svårt att andas, vilket kan uppstå i samband med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, nässelutslag, klåda över hela kroppen, och en känsla av svaghet eller matthet, ska du genast kontakta din läkare eller söka akut läkarhjälp. Dessa reaktioner är *sällsynta* (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Informera omedelbart din läkare om du upplever något av följande möjliga symtom på **leverproblem**: gulst (huden eller ögonvitorna gulnar), utbredd klåda, aptitförlust följt av illamående och kräkningar samt lätt får blåmärken i huden. Allvarliga leverproblem kan förknippas med ytterligare tecken, t.ex. koncentrationssvårigheter, sömnlighet och förvirring.
- **Depression** är *vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos behandlade patienter med multipel skleros. Om du känner dig **deprimerad eller får självmordstankar**, rapportera detta omedelbart till din läkare.

Tala med läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Influensaliknande symtom**, som huvudvärk, feber, frossa, muskel- och ledsmärtor, trötthet samt illamående är *mycket vanliga* (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Dessa symtom är oftast milda, är vanligare i början av behandlingen och avtar vid fortsatt användning. För att minska dessa symtom kan din läkare råda dig att ta ett febernedsättande och smärtstillande läkemedel innan du tar en dos av Rebif och därefter under ett dygn efter varje injektion.
- **Reaktioner på injektionsstället** såsom rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta och nedbrytning av huden är *mycket vanliga*. Förekomst av reaktioner på injektionsstället avtar vanligtvis med tiden. Vävnadsdöd (nekros), bölder och knölar på injektionsstället är *mindre vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer). Se rekommendationerna under avsnittet "Varningar och försiktighet" för att minimera risken för reaktioner på injektionsstället. Injektionsstället kan bli infekterat (*mindre vanliga*); huden kan bli svullen, ömmande och hård och hela området kan smärta. Kontakta din läkare för rådgivning om du upplever något av dessa symtom.
- Vissa **laboratorietester** kan förändras. Dessa förändringar märks i allmänhet inte av patienten (inga symtom), är vanligtvis övergående och milda, samt kräver oftast ingen särskild behandling.

Antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar kan minska antingen endast en sort (*mycket vanliga*) eller alla sorter på en gång (*sällsynta*). Dessa förändringar kan resultera i möjliga symtom som trötthet, minskad motståndskraft mot infektioner, blåmärken eller oförklarlig blödning. Leverfunktionstester kan påverkas (*mycket vanliga*). Leverinflammation har också rapporterats (*mindre vanliga*). Kontakta läkare omedelbart (se ovan "Kontakta omedelbart din läkare...") om du upplever symtom som tyder på leverstörning såsom aptitförlust följt av andra symtom som illamående, kräkningar eller gulsot.

- **Störd sköldkörtelaktivitet** är *mindre vanliga*. Sköldkörteln kan fungera antingen överdrivet eller otillräckligt. Dessa förändringar i sköldkörtelaktivitet känns nästan aldrig av patienten som symtom, men din läkare kan rekommendera laboratorietestning.
- **Falskt MS skov** (*ingen känd frekvens*): Det är möjligt att du i början av din behandling med Rebif upplever symtom som påminner om ett multipel skleros skov. Till exempel kan dina muskler kännas ömma eller väldigt svaga, vilket förhindrar dig från att röra dig som du vill. I vissa fall kopplas sådana symtom ihop med feber eller influensaliknande symtom som beskrivs ovan. Tala med din läkare om du märker några av dessa biverkningar.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Insomnia (sömnsvårigheter)
- Diarré, illamående, kräkningar
- Klåda, exantem (hudutslag)
- Muskel- och ledvärk
- Trötthet, feber, frossa
- Håravfall

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Nässelutslag
- Epileptiska anfall
- Leverinflammation (hepatit)
- Andningssvårigheter
- Blodproppar såsom djup ventrombos
- Retinal störning (bakre delen av ögat) såsom inflammation eller blodproppar med synrubbning som följd (synstörningar, synbortfall)
- Ökad svettning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Självmodsförsök
- Allvarliga hudreaktioner – ibland med skador på slemhinnor
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.
- Läkemedelsinducerad lupus erythematosus: en biverkning vid långvarig användning av Rebif. Symtomen kan innefatta muskelsmärter, värkande och svullna leder samt hudutslag. Du kan också uppleva andra tecken som feber, viktnedgång och trötthet. Vanligtvis försvinner symtomen inom en eller två veckor efter avslutad behandling.

- Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra din njurfunktion.
Om du får något eller samtliga av dessa symtom:
 - skummande urin
 - trötthet
 - svullnad, framför allt i fotleder och ögonlock samt viktökning.
 Tala med läkaren eftersom det kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats för interferon beta (ingen känd frekvens):

- Yrsel
- Nervositet
- Aptitförlust
- Utvidgade blodkärl och hjärtklappning
- Oregelbunden och/eller förändrad menstruation
- Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Rebif.
- Inflammation i fettvävnaden under huden (pannikulit), som kan göra att huden känns hård, med eventuell utveckling av smärtsamma röda knölar eller fläckar.

Du ska inte avsluta eller förändra medicineringen utan att rådgöra med din läkare.

Barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebif ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. (För att förhindra att läkemedlet fryses, undvik att placera det i närheten av kylelementet).

Efter första injektionen: används inom 28 dagar.

Injektionshjälpmedlet (RebiSmart) som innehåller en förfylld cylinderampull, kassett, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C). Hos slutanvändaren kan Rebif tas ut från kylskåpet och förvaras vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några tecken på att det har försämrats, t.ex. om lösningen i cylinderampullen, kassetten, inte längre är klar och färglös eller om den innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1a. Varje cylinderampull, kassett, innehåller 132 mikrogram motsvarande 36 miljoner internationella enheter (IE) interferon beta-1a.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Förfylld cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en kolv, en propp (gummi) och ett krymplock (aluminium och halobutylgummi), innehållande 1,5 ml lösning. Förpackningsstorlek: 4 eller 12 cylinderampuller, kassetter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Cylinderampullen, kassetten, ska användas tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart. Injektionshjälpmedlet tillhandahålls separat.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rebif 22 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna interferon beta-1a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif
3. Hur du använder Rebif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebif är och vad det används för

Rebif tillhör en grupp av läkemedel som kallas interferoner. De är naturliga substanser som överför budskap mellan celler. Interferoner produceras av kroppen och spelar en viktig roll i immunsystemet. Genom mekanismer som inte är helt klarlagda, hjälper interferoner till att begränsa skador i det centrala nervsystemet i samband med multipel skleros.

Rebif är ett mycket rent, lösligt protein som liknar det naturliga interferon beta som produceras i kroppen.

Rebif används för behandling av multipel skleros. Läkemedlet har visat sig reducera skovens antal och svårighetsgrad samt fördröja utvecklingen av invaliditet.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif

Använd inte Rebif

- om du är allergisk mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allvarligt deprimerad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rebif.

- Rebif ska bara användas under kontroll av din läkare.
- Innan behandlingen med Rebif startar bör du noggrant läsa och sen följa de instruktioner som ges under rubriken "Hur du använder Rebif", detta för att minska risken för nekros på injektionsstället (nedbrytning av huden och vävnadsdöd) vilket har rapporterats för patienter som behandlas med Rebif. Kontakta din läkare om du får besvärliga lokala reaktioner.
- Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rebif om du är allergisk (överkänslig) mot något annat läkemedel.

- Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen. Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Rebif. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

Tala om för din läkare om du har

- benmärgssjukdom
- njursjukdom
- leversjukdom
- hjärtsjukdom
- sköldkörtelsjukdom
- eller om du har varit deprimerad
- eller om du har haft epileptiska anfall

så att läkaren noggrant kan följa behandlingen och en eventuell försämring av dessa tillstånd.

Andra läkemedel och Rebif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du använder läkemedel mot epilepsi (antiepileptika) eller mot depression (antidepressiva).

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Både själva sjukdomen och behandlingen kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Ta upp detta med din läkare om det oroar dig.

Rebif innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn.

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det.

Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du använder Rebif

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

När du börjar använda Rebif rekommenderas att du inleder behandlingen genom att gradvis öka dosen (så kallad "dostitrering") under de första 4 veckorna för att bidra till att minska biverkningar. Rebif finns tillgängligt som cylinderampuller, kassetter, à 22 mikrogram respektive 44 mikrogram för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, som automatiskt justerar dosen under den första behandlingsmånaden.

Dos

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan. Din läkare har ordinerat dig en lägre dos om 22 mikrogram (6 miljoner IE) given tre gånger i veckan. Denna lägre dos rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen.

Rebif bör tas tre gånger per vecka, och om det är möjligt:

- på samma tre veckodagar varje vecka (minst 48 timmar mellan varje gång, t.ex. måndag, onsdag, fredag)
- vid samma tidpunkt på dygnet (helst på kvällen).

Användning för barn och ungdomar (2 till 17 år)

Inga formella kliniska studier har utförts på barn eller ungdomar. Det finns emellertid en del kliniska data tillgängliga som tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Användning för barn (under 2 år)

Rebif rekommenderas inte för användning till barn som är under 2 år.

Administreringssätt

- Rebif ges som en injektion under huden (subkutant) med en förfylld injektionspenna som kallas "RebiDose".
- Använd varje RebiDose endast en gång.
- Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda Rebif förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet hemma.
- När du gör detta, läs noggrant och följ "*RebiDose bruksanvisning*" som bifogas i ett separat häfte.

Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Om du använt för stor mängd av Rebif

I händelse av överdosering, ska du genast kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda Rebif

Om du glömmet en dos, ska du fortsätta att injicera på nästa injektionsdag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Rebif

Effekten av Rebif kanske inte märks med detsamma. Du bör därför inte sluta att ta Rebif, utan fortsätta att använda det regelbundet för att uppnå önskat resultat. Skulle du vara osäker på nyttan med behandlingen, bör du rådgöra med din läkare.

Du bör inte sluta behandlingen utan att först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd Rebif om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets) reaktion.** Om det strax efter Rebif-injektionen plötsligt känns svårt att andas, vilket kan uppstå i samband med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, nässelutslag, klåda över hela kroppen, och en känsla av svaghet eller matthet, ska du genast kontakta din läkare eller söka akut läkarhjälp. Dessa reaktioner är *sällsynta* (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Informera omedelbart din läkare om du upplever något av följande möjliga symtom på **leverproblem**: gulsot (huden eller ögonvitorna gulnar), utbredd klåda, aptitförlust följt av illamående och kräkningar samt lätt få blåmärken i huden. Allvarliga leverproblem kan förknippas med ytterligare tecken, t.ex. koncentrationssvårigheter, sömnhet och förvirring.
- **Depression** är *vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos behandlade patienter med multipel skleros. Om du känner dig **deprimerad eller får självmordstankar**, rapportera detta omedelbart till din läkare.

Tala med läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Influensaliknande symtom**, som huvudvärk, feber, frossa, muskel- och ledsmärtor, trötthet samt illamående är *mycket vanliga* (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Dessa symtom är oftast milda, är vanligare i början av behandlingen och avtar vid fortsatt användning.
För att minska dessa symtom kan din läkare råda dig att ta ett febernedsättande och smärtstillande läkemedel innan du tar en dos av Rebif och därefter under ett dygn efter varje injektion.
- **Reaktioner på injektionsstället** såsom rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta och nedbrytning av huden är *mycket vanliga*.
Förekomst av reaktioner på injektionsstället avtar vanligtvis med tiden.
Vävnadsdöd (nekros), bölder och knölar på injektionsstället är *mindre vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
Se rekommendationerna under avsnittet ”Varningar och försiktighet” för att minimera risken för reaktioner på injektionsstället.
Injektionsstället kan bli infekterat (*mindre vanliga*); huden kan bli svullen, ömmande och hård och hela området kan smärta. Kontakta din läkare för rådgivning om du upplever något av dessa symtom.
- Vissa **laboratorietester** kan förändras. Dessa förändringar märks i allmänhet inte av patienten (inga symtom), är vanligtvis övergående och milda, samt kräver oftast ingen särskild behandling.
Antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar kan minska antingen endast en sort (*mycket vanliga*) eller alla sorter på en gång (*sällsynta*). Dessa förändringar kan resultera i möjliga symtom som trötthet, minskad motståndskraft mot infektioner, blåmärken eller oförklarlig blödning. Leverfunktionstester kan påverkas (*mycket vanliga*). Leverinflammation har också rapporterats (*mindre vanliga*). Kontakta läkare omedelbart (se ovan ”Kontakta omedelbart din läkare...”) om du upplever symtom som tyder på leverstörning såsom aptitförlust följt av andra symtom som illamående, kräkningar eller gulsot.
- **Störd sköldkörtelaktivitet** är *mindre vanliga*. Sköldkörteln kan fungera antingen överdrivet eller otillräckligt. Dessa förändringar i sköldkörtelaktivitet känns nästan aldrig av patienten som symtom, men din läkare kan rekommendera laboratorietestning.

- **Falskt MS skov** (*ingen känd frekvens*): Det är möjligt att du i början av din behandling med Rebif upplever symtom som påminner om ett multipel skleros skov. Till exempel kan dina muskler kännas ömma eller väldigt svaga, vilket förhindrar dig från att röra dig som du vill. I vissa fall kopplas sådana symtom ihop med feber eller influensaliknande symtom som beskrivs ovan. Tala med din läkare om du märker några av dessa biverkningar.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Insomnia (sömnsvårigheter)
- Diarré, illamående, kräkningar
- Klåda, exantem (hudutslag)
- Muskel- och ledvärk
- Trötthet, feber, frossa
- Håravfall

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Nässelutslag
- Epileptiska anfall
- Leverinflammation (hepatit)
- Andningssvårigheter
- Blodproppar såsom djup ventrombos
- Retinal störning (bakre delen av ögat) såsom inflammation eller blodproppar med synrubbing som följd (synstörningar, synbortfall)
- Ökad svettning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Självmodsförsök
- Allvarliga hudreaktioner – ibland med skador på slemhinnor
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.
- Läkemedelsinducerad lupus erythematosus: en biverkning vid långvarig användning av Rebif. Symtomen kan innefatta muskelsmärk, värkande och svullna leder samt hudutslag. Du kan också uppleva andra tecken som feber, viktnedgång och trötthet. Vanligtvis försvinner symtomen inom en eller två veckor efter avslutad behandling.
- Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra din njurfunktion.
Om du får något eller samtliga av dessa symtom:
 - skummande urin
 - trötthet
 - svullnad, framför allt i fotleder och ögonlock samt viktökning.
 Tala med läkaren eftersom det kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats för interferon beta (ingen känd frekvens):

- Yrsel
- Nervositet
- Aptitförlust
- Utvidgade blodkärl och hjärtklappning
- Oregelbunden och/eller förändrad menstruation

- Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Rebif.
- Inflammation i fettvävnaden under huden (pannikulit), som kan göra att huden känns hård, med eventuell utveckling av smärtsamma röda knölar eller fläckar.

Du ska inte avsluta eller förändra medicineringen utan att rådöra med din läkare.

Barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebif ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. (För att förhindra att läkemedlet fryses, undvik att placera det i närheten av kylelementet).

Hos slutanvändaren kan Rebif tas ut från kylskåpet och förvaras vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några tecken på att det har försämrats, t.ex. om lösningen inte längre är klar eller om den innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1a. Varje förfylld injektionspenna innehåller 22 mikrogram motsvarande 6 miljoner internationella enheter (IE) interferon beta-1a.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rebif är en injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna för självinjicering. Rebif är en klar till lätt grumlig lösning. Den förfyllda injektionspennan är färdig för användning och innehåller 0,5 ml lösning.

Rebif finns i förpackningar om 1, 3 eller 12 förfyllda injektionspennor (RebiDose). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose bruksanvisning

HUR DU ANVÄNDER REBIF FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA (RebiDose)

- Detta avsnitt beskriver hur du använder RebiDose.
- Rebif ges som en injektion under huden (subkutant).
- Använd varje RebiDose endast en gång.
- Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda RebiDose för att injicera läkemedlet hemma. Om du har frågor om hur du ska injicera, be läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om hjälp.
- **Läs följande instruktion noggrant innan du använder RebiDose.**

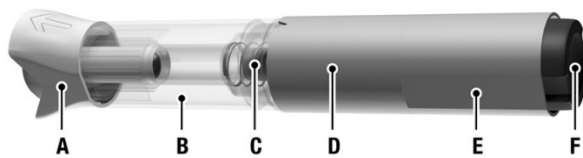
Utrustning

För att ge dig själv en injektion behöver du:

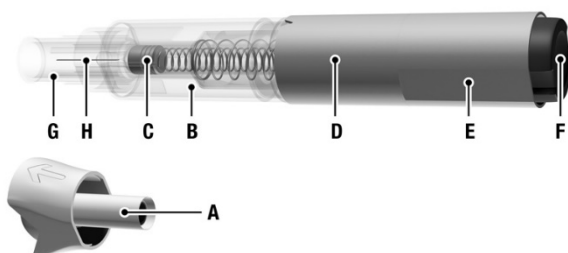
- en ny RebiDose och
- sprit-suddar eller liknande
- en torr bomullstuss eller gasväv

Nedanstående bild visar hur RebiDose ser ut.

Före injektionen



Efter injektionen



- A. Lock
- B. Fönster
- C. Pistong
- D. Etikett
- E. Sprut kropp
- F. Knapp
- G. Nålskydd
- H. Nål

Innan du börjar

- Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.
- Tag ut RebiDose från blisterförpackningen genom att riva av plastfilmen.
- Kontrollera hur RebiDose ser ut genom fönstret. Lösningen måste vara klar till lätt grumlig utan partiklar och utan synliga tecken på försämring. Om det finns partiklar eller andra synliga tecken på försämring, använd den inte utan kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för att få hjälp.
- Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på RebiDose eller på ytterkartongen (anges efter "EXP" eller "Utg.dat"). Använd inte RebiDose om utgångsdatumet har passerats.

Var ska du injicera RebiDose



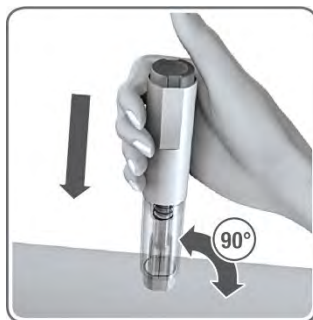
- Välj ett injektionsställe. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig möjliga injektionsställen på kroppen (bra ställen är övre delen av låren och nedre delen av buken).
- Kom ihåg att variera injektionsställen, så att inget område injiceras för ofta. Detta för att minska risken för hudskador (nekros).
- OBS: injicera inte där du känner knölar, hårda knutor eller smärta. Tala om för din läkare eller sjukvårdspersonal om du hittar något sådant.

Så här injicerar du RebiDose

- Tag **inte** av locket förrän du är klar att ge injektionen.
- Använd en sprit-sudd till att tvätta huden vid injektionsstället före injektion. Låt huden torka. Om det finns lite alkohol kvar på huden kan det svida.



- Håll RebiDose i sprutkroppen och använd den andra handen till att ta bort locket.



- Håll RebiDose i en rät vinkel (90 grader) mot injektionsstället. Tryck pennan mot huden tills du känner motstånd. När du gör detta frigörs knappen.

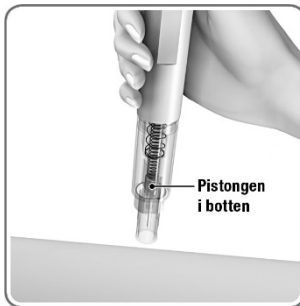


- Behåll injektionspennans tryck mot huden och tryck på knappen med tummen. Du hör ett klickljud som talar om att injektionen startar och pistongen börjar röra på sig. Håll kvar RebiDose pressad mot huden i minst 10 sekunder så att allt läkemedel injiceras. Du behöver inte hålla knappen nedtryckt med tummen när injektionen väl har startat.



- Lyft bort RebiDose från injektionsstället. Nålskyddet som omger nålen och låser den på plats utlöses automatiskt och skyddar dig från nålen.

Efter injektionen



- Titta i fönstret för att försäkra dig om att pistongen har förflyttats till botten såsom visas i bilden.
- Titta efter så att det inte finns någon vätska kvar. Om det finns vätska kvar har inte allt läkemedel injicerats och du ska i så fall kontakta din läkare eller sjuksköterska för att få hjälp.

- Massera försiktigt injektionsstället med en torr bomullstuss eller gasväv.
- Sätt **inte** tillbaka locket på den använda RebiDose. Anledningen till detta är att nålen nu är täckt av nålskyddet. **Stoppa inte in fingrarna i nålskyddet.**
- RebiDose är endast avsedd för engångsbruk och ska **aldrig** användas mer än en gång.
- Kasta RebiDose i en lämplig avfallsbehållare så fort du är klar med injektionen. Fråga apotekspersonalen hur man kasserar RebiDose på ett säkert sätt.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Denna "Bruksanvisning" ändrades senast:

Bipacksedel: Information till användaren

Rebif 44 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna interferon beta-1a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif
3. Hur du använder Rebif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebif är och vad det används för

Rebif tillhör en grupp av läkemedel som kallas interferoner. De är naturliga substanser som överför budskap mellan celler. Interferoner produceras av kroppen och spelar en viktig roll i immunsystemet. Genom mekanismer som inte är helt klarlagda, hjälper interferoner till att begränsa skador i det centrala nervsystemet i samband med multipel skleros.

Rebif är ett mycket rent, lösligt protein som liknar det naturliga interferon beta som produceras i kroppen.

Rebif används för behandling av multipel skleros. Läkemedlet har visat sig reducera skovens antal och svårighetsgrad samt fördröja utvecklingen av invaliditet. Det är också godkänt för användning hos patienter som har haft en enda klinisk episod som troligen var ett första tecken på multipel skleros.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebif

Använd inte Rebif

- om du är allergisk mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allvarligt deprimerad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rebif.

- Rebif ska bara användas under kontroll av din läkare.
- Innan behandlingen med Rebif startar bör du noggrant läsa och sen följa de instruktioner som ges under rubriken "Hur du använder Rebif", detta för att minska risken för nekros på injektionsstället (nedbrytning av huden och vävnadsdöd) vilket har rapporterats för patienter som behandlas med Rebif. Kontakta din läkare om du får besvärliga lokala reaktioner.
- Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rebif om du är allergisk (överkänslig) mot något annat läkemedel.

- Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen. Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Rebif. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

Tala om för din läkare om du har

- benmärgssjukdom
- njursjukdom
- leversjukdom
- hjärtsjukdom
- sköldkörtelsjukdom
- eller om du har varit deprimerad
- eller om du har haft epileptiska anfall

så att läkaren noggrant kan följa behandlingen och en eventuell försämring av dessa tillstånd.

Andra läkemedel och Rebif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du använder läkemedel mot epilepsi (antiepileptika) eller mot depression (antidepressiva).

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Både själva sjukdomen och behandlingen kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Ta upp detta med din läkare om det oroar dig.

Rebif innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedelinnehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn.

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det.

Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du använder Rebif

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

När du börjar använda Rebif rekommenderas att du inleder behandlingen genom att gradvis öka dosen (så kallad "dostitrering") under de första 4 veckorna för att bidra till att minska biverkningar. Rebif finns tillgängligt som cylinderampuller, kassetter, à 22 mikrogram respektive 44 mikrogram för användning med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart, som automatiskt justerar dosen under den första behandlingsmånaden.

Dos

Patienter som har haft en enda klinisk episod

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan.

Patienter med multipel skleros

Den vanliga dosen är 44 mikrogram (12 miljoner IE) given tre gånger i veckan.

En lägre dos om 22 mikrogram (6 miljoner IE) given tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen.

Rebif bör tas tre gånger per vecka, och om det är möjligt:

- på samma tre veckodagar varje vecka (minst 48 timmar mellan varje gång, t.ex. måndag, onsdag, fredag)
- vid samma tidpunkt på dygnet (helst på kvällen).

Användning för barn och ungdomar (2 till 17 år)

Inga formella kliniska studier har utförts på barn eller ungdomar. Det finns emellertid en del kliniska data tillgängliga som tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som får Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Användning för barn (under 2 år)

Rebif rekommenderas inte för användning till barn som är under 2 år.

Administreringssätt

- Rebif ges som en injektion under huden (subkutant) med en förfylld injektionspenna som kallas "RebiDose".
- Använd varje RebiDose endast en gång.
- Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda Rebif förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet hemma.
- När du gör detta, läs noggrant och följ "RebiDose bruksanvisning" som bifogas i ett separat häfte.

Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Om du använt för stor mängd av Rebif

I händelse av överdosering, ska du genast kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda Rebif

Om du glömmet en dos, ska du fortsätta att injicera på nästa injektionsdag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Rebif

Effekten av Rebif kanske inte märks med detsamma. Du bör därför inte sluta att ta Rebif, utan fortsätta att använda det regelbundet för att uppnå önskat resultat. Skulle du vara osäker på nyttan med behandlingen, bör du rådgöra med din läkare.

Du bör inte sluta behandlingen utan att först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd Rebif om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Allvarlig allergisk (överkänslighets) reaktion.** Om det strax efter Rebif-injektionen plötsligt känns svårt att andas, vilket kan uppstå i samband med svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, nässelutslag, klåda över hela kroppen, och en känsla av svaghet eller matthet, ska du genast kontakta din läkare eller söka akut läkarhjälp. Dessa reaktioner är *sällsynta* (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Informera omedelbart din läkare om du upplever något av följande möjliga symtom på **leverproblem**: gulsot (huden eller ögonvitorna gulnar), utbredd klåda, aptitförlust följt av illamående och kräkningar samt lätt får blåmärken i huden. Allvarliga leverproblem kan förknippas med ytterligare tecken, t.ex. koncentrationssvårigheter, sömnlighet och förvirring.
- **Depression** är *vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos behandlade patienter med multipel skleros. Om du känner dig **deprimerad eller får självmordstankar**, rapportera detta omedelbart till din läkare.

Tala med läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Influensaliknande symtom**, som huvudvärk, feber, frossa, muskel- och ledsmärtor, trötthet samt illamående är *mycket vanliga* (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Dessa symtom är oftast milda, är vanligare i början av behandlingen och avtar vid fortsatt användning. För att minska dessa symtom kan din läkare råda dig att ta ett febernedsättande och smärtstillande läkemedel innan du tar en dos av Rebif och därefter under ett dygn efter varje injektion.
- **Reaktioner på injektionsstället** såsom rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta och nedbrytning av huden är *mycket vanliga*. Förekomst av reaktioner på injektionsstället avtar vanligtvis med tiden. Vävnsdöd (nekros), bölder och knölar på injektionsstället är *mindre vanliga* (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer). Se rekommendationerna under avsnittet ”Varningar och försiktighet” för att minimera risken för reaktioner på injektionsstället. Injektionsstället kan bli infekterat (*mindre vanliga*); huden kan bli svullen, ömmande och hård och hela området kan smärta. Kontakta din läkare för rådgivning om du upplever något av dessa symtom.
- Vissa **laboratorietester** kan förändras. Dessa förändringar märks i allmänhet inte av patienten (inga symtom), är vanligtvis övergående och milda, samt kräver oftast ingen särskild behandling. Antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar kan minska antingen endast en sort (*mycket vanliga*) eller alla sorter på en gång (*sällsynta*). Dessa förändringar kan resultera i möjliga symtom som trötthet, minskad motståndskraft mot infektioner, blåmärken eller oförklarlig blödning. Leverfunktionstester kan påverkas (*mycket vanliga*). Leverinflammation har också rapporterats (*mindre vanliga*). Kontakta läkare omedelbart (se ovan ”Kontakta omedelbart din läkare...”) om du upplever symtom som tyder på leverstörning såsom aptitförlust följt av andra symtom som illamående, kräkningar eller gulsot.
- **Störd sköldkörtelaktivitet** är *mindre vanliga*. Sköldkörteln kan fungera antingen överdrivet eller otillräckligt. Dessa förändringar i sköldkörtelaktivitet känns nästan aldrig av patienten som symtom, men din läkare kan rekommendera laboratorietestning.

- **Falskt MS skov** (*ingen känd frekvens*): Det är möjligt att du i början av din behandling med Rebif upplever symtom som påminner om ett multipel skleros skov. Till exempel kan dina muskler kännas ömma eller väldigt svaga, vilket förhindrar dig från att röra dig som du vill. I vissa fall kopplas sådana symtom ihop med feber eller influensaliknande symtom som beskrivs ovan. Tala med din läkare om du märker några av dessa biverkningar.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Insomnia (sömnsvårigheter)
- Diarré, illamående, kräkningar
- Klåda, exantem (hudutslag)
- Muskel- och ledvärk
- Trötthet, feber, frossa
- Håravfall

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Nässelutslag
- Epileptiska anfall
- Leverinflammation (hepatit)
- Andningssvårigheter
- Blodproppar såsom djup ventrombos
- Retinal störning (bakre delen av ögat) såsom inflammation eller blodproppar med synrubbing som följd (synstörningar, synbortfall)
- Ökad svettning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Självmodsförsök
- Allvarliga hudreaktioner – ibland med skador på slemhinnor
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.
- Läkemedelsinducerad lupus erythematosus: en biverkning vid långvarig användning av Rebif. Symtomen kan innefatta muskelsmärta, värkande och svullna leder samt hudutslag. Du kan också uppleva andra tecken som feber, viktnedgång och trötthet. Vanligtvis försvinner symtomen inom en eller två veckor efter avslutad behandling.
- Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra din njurfunktion.
Om du får något eller samtliga av dessa symtom:
 - skummande urin
 - trötthet
 - svullnad, framför allt i fotleder och ögonlock samt viktökning.
 Tala med läkaren eftersom det kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats för interferon beta (*ingen känd frekvens*):

- Yrsel
- Nervositet
- Aptitförlust
- Utvidgade blodkärl och hjärtklappning
- Oregelbunden och/eller förändrad menstruation

- Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Rebif.
- Inflammation i fettvävnaden under huden (pannikulit), som kan göra att huden känns hård, med eventuell utveckling av smärtsamma röda knölar eller fläckar.

Du ska inte avsluta eller förändra medicineringen utan att rådgöra med din läkare.

Barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebif ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. (För att förhindra att läkemedlet fryses, undvik att placera det i närheten av kylelementet).

Hos slutanvändaren kan Rebif tas ut från kylskåpet och förvaras vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några tecken på att det har försämrats, t.ex. om lösningen inte längre är klar eller om den innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1a. Varje förfylld injektionspenna innehåller 44 mikrogram motsvarande 12 miljoner internationella enheter (IE) interferon beta-1a.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, poloxamer 188, L-metionin, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rebif är en injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna för självinjicering. Rebif är en klar till lätt grumlig lösning. Den förfyllda injektionspennan är färdig för användning och innehåller 0,5 ml lösning.

Rebif finns i förpackningar om 1, 3 eller 12 förfyllda injektionspennor (RebiDose). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose bruksanvisning

HUR DU ANVÄNDER REBIF FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA (RebiDose)

- Detta avsnitt beskriver hur du använder RebiDose.
- Rebif ges som en injektion under huden (subkutant).
- Använd varje RebiDose endast en gång.
- Den första injektionen/de första injektionerna måste göras i närvaro av specialutbildad vårdpersonal. Efter att ha fått tillräcklig undervisning kan du, en familjemedlem, vän eller vårdgivare använda RebiDose för att injicera läkemedlet hemma. Om du har frågor om hur du ska injicera, be läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om hjälp.
- **Läs följande instruktion noggrant innan du använder RebiDose.**

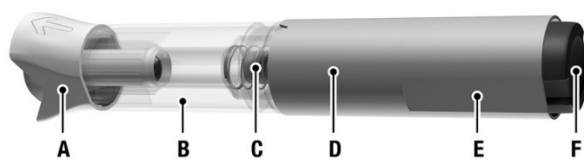
Utrustning

För att ge dig själv en injektion behöver du:

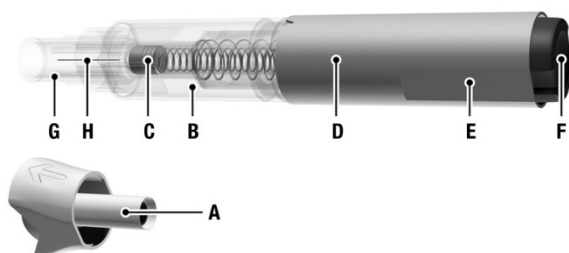
- en ny RebiDose och
- sprit-suddar eller liknande
- en torr bomullstuss eller gasväv

Nedanstående bild visar hur RebiDose ser ut.

Före injektionen



Efter injektionen



- A. Lock
- B. Fönster
- C. Pistong
- D. Etikett
- E. Sprut kropp
- F. Knapp
- G. Nålskydd
- H. Nål

Innan du börjar

- Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.
- Tag ut RebiDose från blisterförpackningen genom att riva av plastfilmen.
- Kontrollera hur Rebif ser ut genom fönstret. Lösningen måste vara klar till lätt grumlig utan partiklar och utan synliga tecken på försämring. Om det finns partiklar eller andra synliga tecken på försämring, använd den inte utan kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för att få hjälp.
- Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på RebiDose eller på ytterkartongen (anges efter "EXP" eller "Utg.dat"). Använd inte RebiDose om utgångsdatumet har passerats.

Var ska du injicera RebiDose



- Välj ett injektionsställe. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig möjliga injektionsställen på kroppen (bra ställen är övre delen av låren och nedre delen av buken).
- Kom ihåg att variera injektionsställen, så att inget område injiceras för ofta. Detta för att minska risken för hudskador (nekros).
- OBS: injicera inte där du känner knölar, hårda knutor eller smärta. Tala om för din läkare eller sjukvårdspersonal om du hittar något sådant.

Så här injicerar du RebiDose

- Tag **inte** av locket förrän du är klar att ge injektionen.
- Använd en sprit-sudd till att tvätta huden vid injektionsstället före injektion. Låt huden torka. Om det finns lite alkohol kvar på huden kan det svida.



- Håll RebiDose i sprutkroppen och använd den andra handen till att ta bort locket.



- Håll RebiDose i en rät vinkel (90 grader) mot injektionsstället. Tryck pennan mot huden tills du känner motstånd. När du gör detta frigörs knappen.

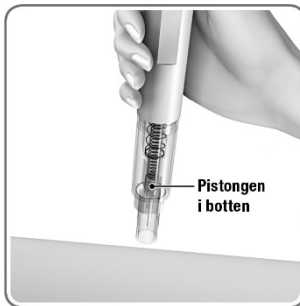


- Behåll injektionspennans tryck mot huden och tryck på knappen med tummen. Du hör ett klickljud som talar om att injektionen startar och pistongen börjar röra på sig. Håll kvar RebiDose pressad mot huden i minst 10 sekunder så att allt läkemedel injiceras. Du behöver inte hålla knappen nedtryckt med tummen när injektionen väl har startat.



- Lyft bort RebiDose från injektionsstället. Nålskyddet som omger nålen och låser den på plats utlöses automatiskt och skyddar dig från nålen.

Efter injektionen



- Titta i fönstret för att försäkra dig om att pistongen har förflyttats till botten såsom visas i bilden.
- Titta efter så att det inte finns någon vätska kvar. Om det finns vätska kvar har inte allt läkemedel injicerats och du ska i så fall kontakta din läkare eller sjuksköterska för att få hjälp.

- Massera försiktigt injektionsstället med en torr bomullstuss eller gasväv.
- Sätt **inte** tillbaka locket på den använda RebiDose. Anledningen till detta är att nålen nu är täckt av nålskyddet. **Stoppa inte in fingrarna i nålskyddet.**
- RebiDose är endast avsedd för engångsbruk och ska **aldrig** användas mer än en gång.
- Kasta RebiDose i en lämplig avfallsbehållare så fort du är klar med injektionen. Fråga apotekspersonalen hur man kasserar RebiDose på ett säkert sätt.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Denna "Bruksanvisning" ändrades senast: