

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde injectiespuit (0,5 ml) bevat 22 microgram (6 miljoen IE*) Interferon beta-1a **.

Hulpstoffen: 0,5 ml water voor injecties, 22,5 mg mannitol, 0,25 mg poloxamer 188, 0,06 mg l-methionine, 2,5 mg benzylalcohol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen huisstandaard IFN beta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3.5 tot 4.5 en een osmolariteit van 250 mOsm/l tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geschikt voor de behandeling van relapsing multiple sclerose.

In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram.

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Rebif 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, kan worden gebruikt bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen. De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

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

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen formele klinische of farmacokinetische studies verricht bij kinderen en adolescenten.

Bepaalde gepubliceerde gegevens suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij adolescenten van 12 tot 16 jaar die behandeld worden met Rebif 22 microgram subcutaan driemaal per week gelijk is aan

dat bij volwassenen. Er is slechts beperkte informatie over het gebruik van Rebif bij kinderen onder de 12 jaar. Rebif mag dan ook in deze groep niet worden gebruikt.

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

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden doorbehandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn aangetoond bij een behandelingsduur langer dan 4 jaar. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten, na starten van de behandeling, bij een behandelingsduur van vier jaar op zijn minst om de twee jaar te beoordelen; op grond waarvan een beslissing om door te gaan met behandelen wordt genomen door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Aanvang van de behandeling tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met een geschiedenis van overgevoeligheid voor natuurlijke of recombinante interferon beta of andere bestanddelen.
- Patiënten met een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordneigingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordneigingen (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

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

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

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

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

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

Indien de patiënt enige huidafbraak bemerkt, die wellicht in verband staat met zwelling of weglekken van vloeistof van de plaats van injecteren, dan dient de patiënt te worden geadviseerd om met de behandelend arts te overleggen vóór voortzetting van de Rebif injecties. Bij aanwezigheid van

multiple laesies dient Rebif gestaakt te worden totdat de huid genezen is. Patiënten met enkelvoudige laesies kunnen de behandeling voortzetten, mits de necrose niet te uitgebreid is.

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

Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen (zie rubriek 4.8).

Evenals andere interferon beta's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken (zie rubriek 4.8), inclusief acuut leverfalen.

Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch dysfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

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

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

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

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

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

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

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multiple sclerose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Rebif (interferon beta-1a) bij mensen.

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is beperkte informatie over het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap. Uit beschikbare gegevens blijkt dat er een mogelijk verhoogd risico bestaat op spontane abortus. Aanvang van de behandeling is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten geschikte contraconceptie gebruiken. Indien de patiënt zwanger is geworden of een zwangerschap overweegt gedurende het gebruik van Rebif, dan dient zij geïnformeerd te worden over de mogelijke gevaren en beëindiging van de behandeling dient overwogen te worden. (zie rubriek 5.3). Bij patiënten met een hoge relapse frequentie dient, voor aanvang van de behandeling, het risico op een ernstige relapse volgend op het stoppen van de behandeling met Rebif afgewogen te worden tegen een mogelijk verhoogd risico op een spontane abortus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Rebif wordt uitgescheiden met de moedermelk. Vanwege het risico van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen dient men te besluiten tot stoppen met het geven van borstvoeding of stoppen met de behandeling met Rebif.

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

De rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kunnen worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van Rebif. Tot op heden zijn deze neveneffecten weinig frequent gemeld (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

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

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

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

b) Bijwerkingen naar frequentie

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie van optreden:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100 - < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000 - < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000 - < 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

In klinische studies aangetoonde bijwerkingen: De gepresenteerde gegevens zijn afkomstig van samengevoegde klinische studies naar multiple sclerose (placebo = 824 patiënten; Rebif 22 microgram TIW = 398 patiënten; Rebif 44 microgram TIW = 727 patiënten) en laten de frequentie van bijwerkingen na 6 maanden zien (na aftrekking van placebo-effect). Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van voorkomen en MedDRA systeem/orgaanklassen

Systeem /orgaanklassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000,$ $< 1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Abces op de injectieplek
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie		
Endocriene aandoeningen			Schildklierfunctiestoornissen, vaak voorkomend als verminderde of verhoogde schildklierfunctie/hypothyroïdie of hyperthyroïdie
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		
Maagdarm-stelselaandoeningen		Diarree, overgeven, misselijkheid	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo- papulaire huiduitslag	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, arthralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ontsteking op de injectieplek, reactie op de injectieplek, griepachtige symptomen	Pijn op de injectieplek, moeheid, rigor, koorts	Necrose op de injectieplek, abces op de injectieplek, knobbel op de injectieplek
Onderzoeken	Asymptomatische transaminaseverhoging		

Voorvallen geïdentificeerd tijdens post-marketing onderzoeken (frequentie onbekend):

Infecties en parasitaire aandoeningen: Infectie op de injectieplek, waaronder cellulitis

Immuun-systeemaandoeningen: Anafylactische reacties

Psychische stoornissen: Poging tot zelfmoord

Zenuwstelselaandoeningen: Toevallen

Bloedvataandoeningen: Trombo-embolische voorvallen

Lever- en galaandoeningen: Hepatitis met of zonder geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen: Angio-oedeem, urticaria, erythema multiforme, op erythema multiforme gelijkende huidreacties, haaruitval

c) Informatie die kenmerkend is voor individuele ernstige en/of vaak voorkomende bijwerkingen
Evenals andere interferon beta's kan Rebif ernstige leverbeschadiging veroorzaken.
Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch dysfunctioneren van de lever is niet bekend.

Het merendeel van de gevallen van ernstige leverbeschadiging trad op gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.
De behandeling met Rebif dient gestaakt te worden indien geelzucht of andere klinische symptomen van leverfunctiestoornissen optreden (zie rubriek 4.4).

d) Bijwerkingen die betrekking hebben op de farmacologische klasse
De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia.

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cytokines, ATC code: L03 AB.

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

Rebif (interferon beta-1a) bevat de oorspronkelijke aminozuurvolgorde van het natuurlijk, humaan interferon beta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese Hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” en secundaire progressieve multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3 - 12 miljoen IE), subcutaan drie maal per week toegediend. Van Rebif 22 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5.0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal één punt, bevestigd drie maanden later, was verminderd van 39% (placebo) naar 30% (Rebif 22 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld

en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6.5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek verminderd van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram).

Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon beta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. De initiële halfwaardetijd ligt in de orde van grootte van minuten; de terminale halfwaardetijd belooft enkele uren, met de mogelijke aanwezigheid van een diep compartiment. Toegediend langs subcutane of intramusculaire weg blijven de serumconcentraties van interferon beta laag, maar zijn nog 12 tot 24 uur na toediening meetbaar. Subcutane en intramusculaire giften van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon beta. Na een enkelvoudige dosis van 60 microgram bedraagt de hoogste piekconcentratie, zoals gemeten met een immunoassay, ongeveer 6 tot 10 IE/ml en treedt gemiddeld ongeveer 3 uur na het moment van toedienen op. Wanneer 4 maal dezelfde dosis om de 48 uur subcutaan wordt toegediend, treedt een gematigde stapeling op (ongeveer 2,5x voor de AUC).

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

Interferon beta-1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Gebaseerd op waarnemingen met andere interferonen alfa en beta kan een toegenomen risico op abortus niet worden uitgesloten. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon beta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol

Natriumacetaat
Azijnzuur
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast bij 2°C-8°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rebif 22 microgram (interferon beta-1a) wordt geleverd in verpakkingen met 1, 3 of 12 individuele doseringen (0,5 ml) gevuld in een 1 ml type 1 glazen spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor éénmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossing zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mag gebruikt worden

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

SERONO EUROPE LIMITED
56, Marsh Wall
Londen E14 9TP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 4 mei 1998

Datum van laatste hernieuwing: 4 juni 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 12/2007

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde injectiespuit (0,5 ml) bevat 44 microgram (12 miljoen IE*) Interferon beta-1a**.

Hulpstoffen: 0,5 ml water voor injecties, 22,5 mg mannitol, 0,25 mg poloxamer 188, 0,06 mg l-methionine, 2,5 mg benzylalcohol

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen huisstandaard IFN beta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3.5 tot 4.5 en een osmolariteit van 250 mOsm/l tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geschikt voor de behandeling van relapsing multiple sclerose.

In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram.

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Rebif 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, kan worden gebruikt bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen. De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte. Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif, is er een verpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, welke is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen formele klinische of farmacokinetische studies verricht bij kinderen en adolescenten. Beperkte gepubliceerde gegevens suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij adolescenten van 12 tot 16 jaar die behandeld worden met Rebif 22 microgram subcutaan driemaal per week gelijk is aan dat bij volwassenen. Er is slechts beperkte informatie over het gebruik van Rebif bij kinderen onder de 12 jaar. Rebif mag dan ook in deze groep niet worden gebruikt.

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

Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten moeten worden doorbehandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn aangetoond bij een behandelingsduur langer dan 4 jaar. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten, na starten van de behandeling, bij een behandelingsduur van vier jaar op zijn minst om de twee jaar te beoordelen; op grond waarvan een beslissing om door te gaan met behandelen wordt genomen door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Aanvang van de behandeling tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met een geschiedenis van overgevoeligheid voor natuurlijke of recombinante interferon beta of andere bestanddelen.
- Patiënten met een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordneigingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordneigingen (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

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

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

Necrose op de injectieplek is gerapporteerd bij patiënten die Rebif gebruiken (zie rubriek 4.8).

Om het risico van deze necrose te minimaliseren, dient men patiënten te adviseren om:

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

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

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

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanine aminotransferase (ALAT)) en bij 1-3 % ontwikkelden zich verhogingen van levertransaminasen tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (BVN). Bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de serum ALT spiegeld worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna periodiek. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden begonnen bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen (zie rubriek 4.8).

Evenals andere interferon beta's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken (zie rubriek 4.8), inclusief acuut leverfalen.

Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch dysfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

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

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

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

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

Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen. Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maakt het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multiple sclerose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Rebif (Interferon beta-1a) bij mensen.

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is beperkte informatie over het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap. Uit beschikbare gegevens blijkt dat er een mogelijk verhoogd risico bestaat op spontane abortus. Aanvang van de behandeling is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten geschikte contraconceptie gebruiken. Indien de patiënt zwanger is geworden of een zwangerschap overweegt gedurende het gebruik van Rebif, dan dient zij geïnformeerd te worden over de mogelijke gevaren en beëindiging van de behandeling dient overwogen te worden. (zie rubriek 5.3). Bij patiënten met een hoge relapse frequentie dient, voor aanvang van de behandeling, het risico op een ernstige relapse volgend op het stoppen van de behandeling met Rebif afgewogen te worden tegen een mogelijk verhoogd risico op een spontane abortus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Rebif wordt uitgescheiden met de moedermelk. Vanwege het risico van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen dient men te besluiten tot stoppen met het geven van borstvoeding of stoppen met de behandeling met Rebif.

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

De rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kunnen worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van Rebif. Tot op heden zijn deze neveneffecten weinig frequent gemeld (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

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

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

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

b) Bijwerkingen naar frequentie

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie van optreden:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100 - <1/10$
Soms	$\geq 1/1.000 - <1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000 - <1/1.000$
Zeer zelden	$<1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

In klinische studies aangetoonde bijwerkingen: De gepresenteerde gegevens zijn afkomstig van samengevoegde klinische studies naar multiple sclerose (placebo = 824 patiënten; Rebif 22 microgram TIW = 398 patiënten; Rebif 44 microgram TIW = 727 patiënten) en laten de frequentie van bijwerkingen na 6 maanden zien (na aftrekking van placebo-effect). Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie en MedDRA systeem/orgaanklassen

Systeem /orgaan- klassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, <1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000,$ $<1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Abces op de injectieplek
Bloed en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie		
Endocriene aandoeningen			Schildklierfunc- tiestoornissen, vaak voorkomend als verminderde of verhoogde schildklierfunc- tie/hypothyroïdie of hyperthyroïdie
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoenin- gen	Hoofdpijn		
Maagdarm-stelselaan- doeningen		Diarree, overgeven, misselijkheid	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo- papulaire huiduitslag	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Myalgie, arthralgie	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis-sen	Ontsteking op de injectieplek, reactie op de injectieplek, griepachtige symptomen	Pijn op de injectieplek, moeheid, rigor, koorts	Necrose op de injectieplek, ebcas op de injectieplek, knobbel op de injectieplek
Onderzoeken	Asymptoma-tische transaminaseverhogin- g		

Voorvallen geïdentificeerd tijdens post-marketing onderzoeken (frequentie onbekend):

Infecties en parasitaire aandoeningen: Infectie op de injectieplek, waaronder cellulitis

Immuun-systeemaan-doeningen: Anafylactische reacties

Psychische stoornissen: Poging tot zelfmoord

Zenuwstelselaandoeningen: Toevallen

Bloedvataandoeningen: Trombo-embolische voorvallen
Lever- en galaandoeningen: Hepatitis met of zonder geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen: Angio-oedeem, urticaria, erythema multiforme, op erythema multiforme gelijkende huidreacties, haaruitval

c) Informatie die kenmerkend is voor individuele ernstige en/of vaak voorkomende bijwerkingen
Evenals andere interferon beta's kan Rebif ernstige leverbeschadiging veroorzaken.
Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch dysfunctioneren van de lever is niet bekend.

Het merendeel van de gevallen van ernstige leverbeschadiging trad op gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.
De behandeling met Rebif dient gestaakt te worden indien geelzucht of andere klinische symptomen van leverfunctiestoornissen optreden (zie rubriek 4.4).

d) Bijwerkingen die betrekking hebben op de farmacologische klasse
De toediening van interferonen is in verband gebracht met anorexie, duizeligheid, ongerustheid, aritmieën, vasodilatatie en hartkloppingen, menorrhagia en metrorrhagia.

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cytokines, ATC code: L03 AB.

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

Rebif (interferon beta-1a) bevat de oorspronkelijke aminozuurvolgorde van het natuurlijk, humaan interferon beta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese Hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met "relapsing-remitting" en secundaire progressieve multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3 - 12 miljoen IE), subcutaan drie maal per week toegediend. Van Rebif 44 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-5.0 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal één punt, bevestigd drie maanden later, was verminderd van 39% (placebo) naar 27% (Rebif 44 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6.5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen

exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek verminderd van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram).

Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon beta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. De initiële halfwaardetijd ligt in de orde van grootte van minuten; de terminale halfwaardetijd belooft enkele uren, met de mogelijke aanwezigheid van een diep compartiment. Toegediend langs subcutane of intramusculaire weg blijven de serumconcentraties van interferon beta laag, maar zijn nog 12 tot 24 uur na toediening meetbaar. Subcutane en intramusculaire giften van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon beta. Na een enkelvoudige dosis van 60 microgram bedraagt de hoogste piekconcentratie, zoals gemeten met een immunoassay, ongeveer 6 tot 10 IE/ml en treedt gemiddeld ongeveer 3 uur na het moment van toedienen op. Wanneer 4 maal dezelfde dosis om de 48 uur subcutaan wordt toegediend, treedt een gematigde stapeling op (ongeveer 2,5x voor de AUC).

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

Interferon beta-1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Gebaseerd op waarnemingen met andere interferonen alfa en beta kan een toegenomen risico op abortus niet worden uitgesloten. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon beta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol

Natriumacetaat

Azijnzuur
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast bij 2°C-8°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rebif 44 microgram (interferon beta-1a) wordt geleverd in verpakkingen met 1, 3 of 12 individuele doseringen (0,5 ml) gevuld in een 1 ml type 1 glazen spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in de voorgevulde spuiten is gereed voor gebruik. Ze kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor éénmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossing zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mag gebruikt worden

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

SERONO EUROPE LIMITED
56, Marsh Wall
Londen E14 9TP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 4 mei 1998
Datum laatste hernieuwing: 4 juni 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 12/2007

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie
Rebif 22 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde injectiespuit (0,2 ml) bevat 8,8 microgram (2,4 miljoen IE*) Interferon beta-1a**.
Hulpstoffen: 0,2 ml water voor injecties, 9 mg mannitol, 0,1 mg poloxamer 188, 0,024 mg l-methionine, 1,0 mg benzylalcohol

Elke voorgevulde injectiespuit (0,5 ml) bevat 22 microgram (6 miljoen IE*) Interferon beta-1a**.
Hulpstoffen: 0,5 ml water voor injecties, 27,3 mg mannitol, 2 mg humaan serumalbumine

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen huisstandaard IFN beta-1a die gekalibreerd is tegen de huidige internationale NIH standaard (GB-23-902-531).

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3.5 tot 4.5 en een osmolariteit van 250 mOsm/l tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geschikt voor de behandeling van relapsing multiple sclerose.

In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar (zie rubriek 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rebif is in drie sterkten leverbaar: 8,8 microgram, 22 microgram en 44 microgram.

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif wordt, met het oog op een snelle gewenning aan de bijwerkingen, aanbevolen om 8,8 microgram toe te dienen middels subcutane injectie 3 maal per week gedurende de eerste 2 weken van therapie. Daarna 22 microgram toedienen middels subcutane injectie 3 maal per week in week 3 en 4 en de volledige 44 microgram toedienen vanaf de 5^e week.

Behandeling dient gestart te worden onder supervisie van een arts, gespecialiseerd in de behandeling van de ziekte.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen formele klinische of farmacokinetische studies verricht bij kinderen en adolescenten.

Bepaalde gepubliceerde gegevens suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij adolescenten van 12 tot 16 jaar die behandeld worden met Rebif 22 microgram subcutaan driemaal per week gelijk is aan

dat bij volwassenen. Er is slechts beperkte informatie over het gebruik van Rebif bij kinderen onder de 12 jaar. Rebif mag dan ook in deze groep niet worden gebruikt.

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

Het is op dit moment niet bekend hoe lang patiënten behandeld dienen te worden. Veiligheid en effectiviteit bij Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten na aanvang van de behandeling met Rebif tenminste elke 2 jaar gecontroleerd worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling en een besluit tot lange termijnbehandeling dient dan per patiënt gemaakt te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Aanvang van de behandeling tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met een geschiedenis van overgevoeligheid voor natuurlijke of recombinante interferon beta of andere bestanddelen.
- Patiënten met een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordneigingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordneigingen (zie rubriek 4.3). Van depressie en zelfmoordgedachten is bekend dat ze vaker voorkomen bij de MS-patiëntenpopulatie en in samenhang met interferon gebruik. Aan patiënten die Rebif ontvangen dient het advies te worden gegeven om onmiddellijk elk mogelijk symptoom van een depressie en/of zelfmoordgedachten te melden aan hun behandelend arts.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen dienen tijdens behandeling met Rebif nauwlettend te worden geobserveerd en dienovereenkomstig te worden behandeld. Staken van de behandeling met Rebif dient eventueel overwogen te worden (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen (zie rubriek 4.8).

Evenals andere interferon beta's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken (zie rubriek 4.8), inclusief acuut leverfalen.

Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch dysfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

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

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

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

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

Als een patiënt slecht reageert op de behandeling met Rebif en neutraliserende antilichamen heeft dient de behandelend arts de werkzaamheid/veiligheid van verdere behandeling met Rebif af te wegen. Het gebruik van diverse methoden om antilichamen in serum te bepalen en uiteenlopende definities van een positieve titer maakt het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multiple sclerose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Rebif (Interferon beta-1a) bij mensen.

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is beperkte informatie over het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap. Uit beschikbare gegevens blijkt dat er een mogelijk verhoogd risico bestaat op spontane abortus. Aanvang van de behandeling is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten geschikte contraconceptie gebruiken. Indien de patiënt zwanger is geworden of een zwangerschap overweegt gedurende het gebruik van Rebif, dan dient zij geïnformeerd te worden over de mogelijke gevaren en beëindiging van de behandeling dient overwogen te worden. (zie rubriek 5.3). Bij patiënten met een hoge relapse frequentie dient, voor aanvang van de behandeling, het risico op een ernstige relapse volgend op het stoppen van de behandeling met Rebif afgewogen te worden tegen een mogelijk verhoogd risico op een spontane abortus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Rebif wordt uitgescheiden met de moedermelk. Vanwege het risico van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen dient men te besluiten tot stoppen met het geven van borstvoeding of stoppen met de behandeling met Rebif.

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

De rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kunnen worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van Rebif. Tot op heden zijn deze neveneffecten weinig frequent gemeld (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

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

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

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

b) Bijwerkingen naar frequentie

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie van optreden:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100 - <1/10$
Soms	$\geq 1/1.000 - <1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000 - <1/1.000$
Zeer zelden	$<1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

In klinische studies aangetoonde bijwerkingen: De gepresenteerde gegevens zijn afkomstig van samengevoegde klinische studies naar multiple sclerose (placebo = 824 patiënten; Rebif 22 microgram TIW = 398 patiënten; Rebif 44 microgram TIW = 727 patiënten) en laten de frequentie van bijwerkingen na 6 maanden zien (na aftrekking van placebo-effect). Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie en MedDRA systeem/orgaanklassen

Systeem /orgaan- klassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, <1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000,$ $<1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Abces op de injectieplek
Bloed en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie		
Endocriene aandoeningen			Schildklierfunc- tiestoornissen, vaak voorkomend als verminderde of verhoogde schildklierfunc- tie/hypothyroïdie of hyperthyroïdie
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoenin- gen	Hoofdpijn		
Maagdarm-stelselaan- doeningen		Diarree, overgeven, misselijkheid	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo- papulaire huiduitslag	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Myalgie, arthralgie	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis-sen	Ontsteking op de injectieplek, reactie op de injectieplek, griepachtige symptomen	Pijn op de injectieplek, moeheid, rigor, koorts	Necrose op de injectieplek, ebcen op de injectieplek, knobbel op de injectieplek
Onderzoeken	Asymptoma-tische transaminaseverhogin- g		

Voorvallen geïdentificeerd tijdens post-marketing onderzoeken (frequentie onbekend):

Infecties en parasitaire aandoeningen: Infectie op de injectieplek, waaronder cellulitis

Immuun-systeemaan-doeningen: Anafylactische reacties

Psychische stoornissen: Poging tot zelfmoord

Zenuwstelselaandoeningen: Toevallen

Bloedvataandoeningen: Trombo-embolische voorvallen

Lever- en galaandoeningen: Hepatitis met of zonder geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen: Angio-oedeem, urticaria, erythema multiforme, op erythema multiforme gelijkende huidreacties, haaruitval

c) Informatie die kenmerkend is voor individuele ernstige en/of vaak voorkomende bijwerkingen
Evenals andere interferon beta's kan Rebif ernstige leverbeschadiging veroorzaken.

Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch dysfunctioneren van de lever is niet bekend.

Het merendeel van de gevallen van ernstige leverbeschadiging trad op gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

De behandeling met Rebif dient gestaakt te worden indien geelzucht of andere klinische symptomen van leverfunctiestoornissen optreden (zie rubriek 4.4).

d) Bijwerkingen die betrekking hebben op de farmacologische klasse

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

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cytokines, ATC code: L03 AB.

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

Rebif (interferon beta-1a) bevat de oorspronkelijke aminozuurvolgorde van het natuurlijk, humaan interferon beta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese Hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met “relapsing-remitting” en secundaire progressieve multiple sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3 - 12 miljoen IE), subcutaan drie maal per week toegediend. Van Rebif 44 microgram is aangetoond dat het, bij de geregistreerde dosering, de frequentie (met ongeveer 30% gedurende 2 jaar) en de ernst van de klinische exacerbaties doet afnemen bij patiënten met tenminste 2 exacerbaties in de afgelopen 2 jaar en met een EDSS van 0-0.5 bij aanvang. Het percentage patiënten, waarbij de invaliditeit toenam, gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal één punt, bevestigd drie maanden later, was verminderd van 39% (placebo) naar 27% (Rebif 44 microgram). Over een periode van vier jaar was de afname van het aantal exacerbaties 22% bij patiënten die met Rebif 22 microgram werden behandeld en 29% bij patiënten die met Rebif 44 microgram werden behandeld; dit in vergelijking met een groep

patiënten die eerst twee jaar met placebo was behandeld en vervolgens twee jaar met Rebif 22 of 44 microgram.

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (EDSS 3-6.5) met bewijs van klinische progressie in de voorgaande twee jaren en die geen exacerbaties ondervonden in de voorgaande 8 weken, had Rebif geen significante invloed op de toename van invaliditeit, maar de klinische exacerbaties namen met ongeveer 30% af. Bij een opsplitsing van de patiëntenpopulatie in twee subgroepen (met en zonder exacerbaties in de periode van twee jaar voorafgaande aan opname in het onderzoek), was er geen invloed op de invaliditeit bij patiënten zonder exacerbaties. Echter bij patiënten met exacerbaties was het percentage met toenemende invaliditeit aan het eind van het onderzoek verminderd van 70% (placebo) tot 57% (gecombineerde resultaten met Rebif 22 en 44 microgram).

Deze resultaten die a posteriori uit een subgroep patiënten zijn verkregen moeten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon beta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. De initiële halfwaardetijd ligt in de orde van grootte van minuten; de terminale halfwaardetijd belooft enkele uren, met de mogelijke aanwezigheid van een diep compartiment. Toegediend langs subcutane of intramusculaire weg blijven de serumconcentraties van interferon beta laag, maar zijn nog 12 tot 24 uur na toediening meetbaar. Subcutane en intramusculaire giften van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon beta. Na een enkelvoudige dosis van 60 microgram bedraagt de hoogste piekconcentratie, zoals gemeten met een immunoassay, ongeveer 6 tot 10 IE/ml en treedt gemiddeld ongeveer 3 uur na het moment van toedienen op. Wanneer 4 maal dezelfde dosis om de 48 uur subcutaan wordt toegediend, treedt een gematigde stapeling op (ongeveer 2,5x voor de AUC).

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

Interferon beta-1a wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever en de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Rebif is niet onderzocht op carcinogeniteit.

Een studie naar embryo/foetale toxiciteit, uitgevoerd bij apen, bracht geen bewijs naar voren ten aanzien van reproductieve stoornissen. Gebaseerd op waarnemingen met andere interferonen alfa en beta kan een toegenomen risico op abortus niet worden uitgesloten. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon beta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol

Natriumacetaat
Azijnzuur
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast bij 2°C-8°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif, is er een startverpakking met Rebif 8,8 microgram en 22 microgram verkrijgbaar, bestaande uit 6 aparte doses Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie (0,2 ml) en 6 aparte doses Rebif 22 microgram oplossing voor injectie (0,5 ml), gevuld in een 1 ml type 1 glazen spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald. De verpakking is aangepast aan de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in de voorgevulde spuiten is gereed voor gebruik. Ze kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor éénmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossing zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mag gebruikt worden

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

SERONO EUROPE LIMITED
56, Marsh Wall
Londen E14 9TP
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/063/007

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 4 mei 1998

Datum laatste hernieuwing: 4 juni 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 12/2007