1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertig-Patrone enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml).

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).
** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Patrone.
Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,7 bis 4,1 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Dosis allmählich zu steigern. Diese Art des Behandlungsbeginns erlaubt die Entwicklung einer Tachyphylaxie, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird.

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Patrone steht zur Anwendung mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator für eine automatische Dosistitration, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht, zur Verfügung. Die Dosistitration und Dosisanpassung können nur unter Verwendung der Packungen mit Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Patrone erfolgen, die für die Anwendung mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator geeignet sind.

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Rebif Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in einer Patrone ist für die mehrmalige Anwendung mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator und nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft gedacht.

Bei der Anwendung sind die Anweisungen in der Packungsbeilage dieses Arzneimittels sowie die entsprechende Bedienungsanleitung von RebiSmart zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat,

3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.
Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt *(ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind)*. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10),

häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten: Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen
Gelegentlich: Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depression, Insomnie
Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle*
Nicht bekannt: Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe*
Nicht bekannt: Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich: Urtikaria*
Selten: Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie, Arthralgie
Selten: Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich: Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten: Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt: Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht.
Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung
dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57%

(Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung
Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination
Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus
Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.
Nach der ersten Injektion innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2ºC - 8ºC), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. Die Patrone in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2ºC - 8ºC) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patronen aus Typ-1-Glas mit Kolbenstopfen (Gummi) und Bördelkappe (Aluminium und Halobutylgummi); Inhalt: 1,5 ml Injektionslösung.

Packungen mit 4 oder 12 Patronen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertig-Patrone ist gebrauchsfertig zur Anwendung im elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator. Zur Aufbewahrung des Applikators mit eingesetzter Patrone siehe Abschnitt 6.4.

Zur mehrmaligen Anwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig