

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 44 Mikrogramm (12 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 0,5 ml Lösung.

* 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 im Fertigpen.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit 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.

Rebif ist in drei Stärken erhältlich: 8,8 Mikrogramm, 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, steht eine Packung mit Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zur Verfügung, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht.

Dosierung

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum

von 4 Wochen bis zum Erreichen der Ziel-dosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosierung für Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3 x wöchentl.)
Wochen 1–2	20 %	8,8 Mikrogramm 3 x wöchentl.
Wochen 3–4	50 %	22 Mikrogramm 3 x wöchentl.
Wochen 5+	100 %	44 Mikrogramm 3 x wöchentl.

Erstes demyelinisierendes Ereignis

Die Dosierung für Patienten, bei denen ein erstes demyelinisierendes Ereignis eingetreten ist, beträgt 44 Mikrogramm Rebif dreimal pro Woche als subkutane Injektion.

Schubförmige Multiple Sklerose

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.

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

RebiDose ist ein gebrauchsfertiger Fertigpen zur subkutanen Injektion.

Er ist für die einmalige Anwendung gedacht und darf nur nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft angewendet werden.

Bei der Anwendung von Rebif mit RebiDose sind die Anweisungen in der Packungsbeilage 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 Thrombozytenpiegels, 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 Suizidgedan-

ken, 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. Dieses kann bei Rebif 44 Mikrogramm mit leicht höherer Inzidenz, als bei Rebif 22 Mikrogramm auftreten. 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. Diese Tests sind bei Behandlungsbeginn mit Rebif 44 Mikrogramm häufiger durchzuführen.

Schilddrüsenkrankungen

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 44 Mikrogramm ungefähr 13 bis 14 % 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, muskuloskeletale 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*

**Rebif 44 Mikrogramm
Injektionslösung im Fertigen**

Gelegentlich: Urtikaria*
Selten: Quincke-Ödem (Angio-
ödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-
ähnliche Hautreaktionen*,
Stevens-Johnson-Syndrom*

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenkrankungen**

Häufig: Myalgie, Arthralgie
Selten: Arzneimittel-induzierter Lu-
pus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nephrotisches Syndrom*,
Glomerulosklerose* (siehe
Abschnitt 4.4)

**Allgemeine Erkrankungen und Be-
schwerden am Verabreichungsort**

Sehr häufig: Entzündungen der Injek-
tionsstelle, Hautreaktionen
an der Injektionsstelle, grip-
peähnliche Symptome

Häufig: Schmerzen an der Injek-
tionsstelle, Müdigkeit, Rigor,
Fieber

Gelegentlich: Nekrosen an der Injektions-
stelle, Schwellung an der
Injektionsstelle, Abszess an
der Injektionsstelle, Infektio-
nen an der Injektionsstelle*,
vermehrtes Schwitzen*

Selten: Zellulitis an der Injektions-
stelle*

Nicht bekannt: Pannikulitis (an der Injek-
tionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prü-
fungen 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 Mikro-
gramm dreimal wöchentlich erhalten, dem
Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit
Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Ar-
hythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen,
Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbin-
dung gebracht.

Während der Behandlung mit Beta-Interfe-
ronen kann es zu einer gesteigerten Auto-
antikörperbildung 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 Nebenwirkun-
gen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche
Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-
den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-
Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-
SCHAFTEN**

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immun-
stimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03
AB07

Interferone sind eine Gruppe von endoge-
nen Glykoproteinen, die immunmodulatori-
sche, antivirale und antiproliferative Eigen-
schaften 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 Serumkon-
zentrationen von beta-2-Mikroglobulin und
Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen be-
ginnen diese Werte wieder zu fallen. Intra-
muskuläre und subkutane Verabreichung
liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen.
Nach viermal wiederholter subkutaner Ap-
plikation alle 48 Stunden bleiben diese
biologischen Antworten ohne Anzeichen
einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Inter-
feron beta-1 nach Anwendung subkutaner
Dosen biologische Responsemarker (z. B.
2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-
2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Er-
reichen der Maximalkonzentrationen nach
einer einzelnen subkutanen Injektion lag
bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Be-
ta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie
12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden
für die OAS1- und OAS2-Genexpression.
Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Kon-
zentration 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 un-
tersucht.

**Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multi-
ple Sklerose hindeutet**

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie
über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif
an Patienten mit einem einzelnen klinischen
Ereignis durchgeführt, das auf eine Demye-
linisierung durch Multiple Sklerose hindeu-
tete. Die in die Studie aufgenommenen
Patienten hatten mindestens zwei klinisch
stumme Läsionen in der T2-gewichteten
MRT-Aufnahme, mit einer Größe von

mindestens 3 mm, wobei mindestens eine
dieser Läsionen ovoid oder periventriculär
oder infratentoriell war. Dabei musste jegli-
che Erkrankung außer Multipler Sklerose,
die die Zeichen und Symptome des Patien-
ten besser erklären könnte, ausgeschlossen
worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung
einer doppelblinden Behandlung mit entwe-
der Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Wo-
che, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Wo-
che oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites
klinisches demyelinisierendes Ereignis auf-
trat, das das Vorliegen einer Multiplen Skle-
rose eindeutig bestätigte, wurde die Be-
handlung dieser Patienten auf die empfoh-
lene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm
dreimal pro Woche als offene Behandlung
umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich
der initialen Randomisierung beibehalten
wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeits-
ergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal
pro Woche im Vergleich zu Placebo sind
wie folgt:

Siehe Tabelle auf Seite 5

Gegenwärtig existiert keine etablierte De-
finition für Hochrisikopatienten, wenngleich
nach einem eher konservativen Ansatz min-
destens neun T2-hyperintense Läsionen auf
der Initialaufnahme und mindestens eine
neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde
Läsion auf der Folgeaufnahme, die min-
destens 1 Monat nach der Initialaufnahme
angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf
jeden Fall ist eine Behandlung nur bei
solchen Patienten in Betracht zu ziehen,
die als Hochrisikopatienten eingestuft wer-
den.

**Schubförmig remittierende Multiple Sklero-
se**

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit
von Rebif wurden bei Patienten mit schub-
förmig remittierender Multipler Sklerose in
Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3–12
Millionen I.E.) untersucht, die subkutan drei-
mal in der Woche verabreicht wurden. Dabei
wurde nachgewiesen, dass Rebif 44 Mikro-
gramm 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 Pa-
tienten mit Verschlechterung der Behinde-
rung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf
27% (Rebif 44 Mikrogramm). Definitionsgemäß
lag eine Verschlechterung dann vor,
wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts
drei Monate später ein Anstieg um mindes-
tens 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 Mi-
krogramm behandelt wurden, verglichen mit
einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Pla-
cebo und danach 2 Jahre entweder mit
Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm be-
handelt wurden.

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich Rebif 44 µg 3 x wöchentl. versus Placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 x wöchentl. (n = 171)	Risiko- reduktion	Cox-Proportional- Hazard-Ratio [95 %-KI]	Log-Rank- p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
KM-Schätzer	85,8 %	62,5 %			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
KM-Schätzer	37,5 %	20,6 %			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

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 unterschieden.

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

1-ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit 0,5 ml Injektionslösung als Inhalt und rostfreier Stahlnadel.

Die Spritze befindet sich in einem Einweg-Peninjektor mit der Bezeichnung Rebi-Dose.

Packungsgrößen zu 1, 3 oder 12 Fertigpens. 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 dem Fertigpen ist gebrauchsfertig. Die Packung enthält eine Packungsbeilage mit umfassenden Anweisungen für die Anwendung und Handhabung.

Nur zur Einmalanwendung. 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/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

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

Dezember 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt