1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 22 microgram (6 MIE*) interferon-bèta-1a**.

* Miljoen Internationale Eenheden vastgesteld via cytopathische effect (CPE) bioassay tegen de huisstandaard interferon-bèta-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.

Hulpstof met bekend effect: Bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere tot opalescente oplossing, met een pH-waarde van 3,5 tot 4,5 en een osmolariteit van 250 tot 450 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebif is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing multipele 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 multipele sclerose zonder manifeste relapse activiteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Rebif is in twee sterkten leverbaar: 22 microgram en 44 microgram. Voor patiënten die starten met de behandeling met Rebif zijn er verpakkingen met Rebif 22 microgram en Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een patroon verkrijgbaar voor gebruik met het RebiSmart elektronische injectieapparaat. Dit maakt automatische dosistitratie mogelijk die is afgestemd op de behoeften van de patiënt gedurende de eerste maand van behandeling.

Dosering

De aanbevolen dosering van Rebif bedraagt 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Een lagere dosis van 22 microgram, ook driemaal per week toegediend als subcutane injectie, wordt aanbevolen bij patiënten die volgens de behandelend specialist de hoge dosis niet verdragen.

Bij een eerste aanvang van de behandeling met Rebif dient, met het oog op een snelle gewenning aan het geneesmiddel en daardoor vermindering van de bijwerkingen, de dosis geleidelijk te worden verhoogd.

Pediatrische patiënten
Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. In een retrospectief cohortonderzoek met kinderen werden echter veiligheidsgegevens verzameld over Rebif uit medische dossiers van kinderen (n=52) en adolescenten (n=255). De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen (2 tot 11 jaar oud) en bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rebif mag niet worden gebruikt bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Rebif wordt toegediend als subcutane injectie. Er wordt geadviseerd om, voorafgaand aan een injectie en gedurende 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 behandeld. Veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn niet aangetoond na een behandelperiode langer dan 4 jaar. Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste elke 2 jaar beoordeeld worden in de 4 jaar na aanvang van de behandeling met Rebif. Op grond daarvan dient dan per patiënt een beslissing over een langer durende behandeling genomen te worden door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon-bèta of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een aanwezige ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Patiënten behoren te worden geïnformeerd over de meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met toediening van interferon-bèta, 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.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bij gebruik van interferon-bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde

nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt een onmiddellijke staking van Rebif aanbevolen.

Depressie en zelfmoordgedachten

Rebif dient met de nodige omzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met antecedenten van zelfmoordgedachten (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 rubrieken 4.3 en 4.8).

Convulsieve aandoeningen

Rebif dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, bij diegenen 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).

Hartaandoeningen

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-bèta-1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon-bèta-1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.

Necrose op de injectieplaats

Necrose op de injectieplaats (NIP) 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 injectieplaats te kiezen.

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

Leverafwijkingen

In klinisch onderzoek met Rebif kwamen asymptomatische verhogingen van levertransaminasen regelmatig voor (in het bijzonder alanineaminotransferase (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 ALAT spiegels worden gecontroleerd aan het begin van de behandeling, na 1, 3 en 6 maanden en daarna op periodieke basis. Dosis vermindering moet overwogen worden als ALAT boven 5 keer de bovengrens van normaal stijgt. De dosering kan geleidelijk weer worden verhoogd als de enzymspiegels genormaliseerd zijn. Rebif moet voorzichtig worden gestart bij patiënten met een geschiedenis van beduidende leveraandoeningen, klinische aanwijzingen van actieve leveraandoeningen, alcoholmisbruik of verhoogd ALAT (meer dan 2,5 keer de BVN). Behandeling met Rebif moet worden gestaakt als zich geelzucht of andere klinische tekenen van leverafwijkingen voordoen.

Evenals andere interferon-bèta's kan Rebif een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is niet bekend. Er zijn geen specifieke risicofactoren vastgesteld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom

Tijdens behandeling met interferon-bèta-producten zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, *minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon-bèta optreden. Periodieke controle van vroege klachten of symptomen, bijvoorbeeld oedeem, proteïnurie en nierfunctiestoornis, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op een nierziekte. Nefrotisch syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en er moet overwogen worden of behandeling met Rebif moet worden gestaakt.

Afwijkingen van laboratoriumwaarden

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.

Schildklierafwijkingen

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 rubriek 4.8).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornis en ernstige beenmergsuppressie

Bij het toedienen van interferon-bèta-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.

Neutraliserende antilichamen

Er kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferon-bèta-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-bèta-1a. Van de aanwezigheid van antilichamen is aangetoond dat deze de farmacodynamische respons op interferon-bèta-1a afzwakt (bèta-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 maken het moeilijk om de antigeniciteit van de verschillende producten te vergelijken.

Andere vormen van multipele sclerose

Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij niet-ambulante patiënten met multipele sclerose. Rebif is nog niet onderzocht bij patiënten met primaire progressieve multipele sclerose en dient bij deze patiënten niet te worden toegepast.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gemonitord ter controle op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol die zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met interferon-bèta-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 corticosteroïden of met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. Klinische studies laten zien dat MS-patiënten tijdens exacerbaties Rebif en corticosteroïden of ACTH gelijktijdig kunnen ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) van registers en postmarketingervaring duidt niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon-bèta vóór de conceptie of een dergelijke blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is echter niet eenduidig, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon-bèta gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling wellicht werd onderbroken bij vaststelling en/of bevestiging van de zwangerschap. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van dieronderzoek (zie rubriek 5.3) is er mogelijk een verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortus bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan interferon-bèta kan niet adequaat worden beoordeeld op basis van de momenteel beschikbare gegevens, maar tot dusver duiden de gegevens niet op een verhoogd risico.

Het gebruik van Rebif tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon-bèta-1a in de moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon-bèta, duidt erop dat de interferon-bèta-1a-gehaltes die in de moedermelk worden uitgescheiden, verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Rebif kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De effecten van Rebif op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

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

De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van interferon-bèta (bv. duizeligheid) (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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 laboratoriumparameters van de leverfunctie en afnames van het leukocytenaantal komen eveneens vaak voor.

De meeste bijwerkingen die optreden bij gebruik van interferon-bèta-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.

Lijst van bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van klinisch onderzoek en van postmarketingmeldingen *(een asterisk [*] geeft bijwerkingen aan die zijn vastgesteld tijdens postmarketingbewaking)*. De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie van frequentie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer vaak: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombopenie, anemie
Zelden: Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom* (van toepassing op de gehele klasse van interferon-bèta-producten; zie rubriek 4.4), pancytopenie*

Endocriene aandoeningen
Soms: Schildklierfunctiestoornis, vaak voorkomend als hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: Anafylactische reacties*

Lever- en galaandoeningen
Zeer vaak: Asymptomatische transaminaseverhoging
Vaak: Ernstige verhogingen van transaminasen
Soms: Hepatitis met of zonder geelzucht*
Zelden: Leverfalen* (zie rubriek 4.4), auto-immuunhepatitis*

Psychische stoornissen
Vaak: Depressie, slapeloosheid
Zelden: Poging tot zelfmoord*

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: Hoofdpijn
Soms: Toevallen*
Frequentie niet bekend: Voorbijgaande neurologische symptomen (b.v. hypo-esthesie, spierspasme, paresthesie, moeilijkheden met lopen, skeletspierstijfheid), welke kunnen lijken op exacerbaties van multipele sclerose *

Oogaandoeningen
Soms: Retinaal vasculaire aandoeningen (b.v. retinopathie, wattenvlekken, verstopping van de retinale (slag)ader)*

Bloedvataandoeningen
Soms: Trombo-embolische voorvallen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: Dyspnoe*
Frequentie niet bekend: Pulmonale arteriële hypertensie* (klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie')

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: Diarree, overgeven, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: Jeuk, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, alopecia*
Soms: Urticaria*
Zelden: Oedeem van Quincke (angio-oedeem)*, erythema multiforme*, op erythema multiforme lijkende huidreacties*, syndroom van Stevens-Johnson*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: Myalgie, arthralgie
Zelden: Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus*

Nier- en urinewegaandoeningen
Zelden: Nefrotisch syndroom*, glomerulosclerose* (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: Ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, griepachtige symptomen
Vaak: Pijn op de injectieplaats, moeheid, rigor, koorts
Soms: Necrose op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, abces op de injectieplaats, infecties op de injectieplaats*, meer zweten*
Zelden: Cellulitis op de injectieplaats*
Frequentie niet bekend: Panniculitis (kwam voor op de injectieplaats)

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel klinisch onderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte veiligheidsgegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar oud) die driemaal per week Rebif 22 microgram of 44 microgram toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Klasse-effecten

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-bèta.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon-bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB07

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

Rebif (interferon-bèta-1a) deelt dezelfde aminozuurvolgorde met endogeen, humaan interferon-bèta. Het wordt geproduceerd door zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) en is daarom geglycosyleerd zoals het natuurlijke eiwit.

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 bèta–2-microglobuline en neopterine; deze beginnen binnen 2 dagen af te nemen. Intramusculaire en subcutane toedieningen 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.

Biologische responsmarkers (bijvoorbeeld 2',5'-OAS-activiteit, neopterine en bèta-2-microglobuline) worden geïnduceerd door interferon-bèta-1a na toediening van subcutane doses aan gezonde vrijwilligers. De tijd tot piekconcentraties na een subcutane injectie bedroeg 24 tot 48 uur voor neopterine, bèta-2-microglobuline en 2'5'OAS, 12 uur voor MX1 en 24 uur voor OAS1- en OAS2-genexpressie. Voor de meeste van deze markers werden pieken van vergelijkbare hoogte en tijd waargenomen na de eerste en de zesde toediening.

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

<u>"Relapsing-remitting" multipele sclerose</u>

De veiligheid en werkzaamheid van Rebif zijn geëvalueerd bij patiënten met "relapsing-remitting" multipele sclerose in doses die variëren van 11 tot 44 microgram (3-12 miljoen IE), subcutaan driemaal 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 ten minste 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 een punt, bevestigd drie maanden later, was afgenomen 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.

<u>Secundaire progressieve multipele sclerose</u>

In een onderzoek van drie jaar bij patiënten met secundaire progressieve multipele 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 afgenomen 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.

<u>Primaire progressieve multipele sclerose</u>

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers vertoont interferon-bèta-1a een steile, multi-exponentiële afname, met serumconcentraties evenredig aan de dosis. Subcutane en intramusculaire toedieningen van Rebif leiden tot gelijkwaardige blootstelling aan interferon-bèta.

Distributie
Na herhaalde subcutane injecties van doses van 22 en 44 microgram Rebif werden maximumconcentraties doorgaans waargenomen na 8 uur, maar dit was uitermate variabel.

Eliminatie
Na herhaalde subcutane doses bij gezonde vrijwilligers stegen de belangrijkste FK-parameters (AUC_{tau} en C_{max}) proportioneel met de verhoging van de dosis van 22 microgram tot 44 microgram. De geschatte schijnbare halfwaardetijd bedraagt 50 tot 60 uur. Dit is in lijn met de stapeling die werd waargenomen na toediening van meerdere doses.

Biotransformatie
interferon-bèta-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 conventioneel onderzoek 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. Er is een verhoogd risico op abortus gemeld in dieronderzoek met andere interferonen-alfa en -bèta. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon-bèta-1a op de fertiliteit van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur voor aanpassing van de pH
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C); niet in de nabijheid van het koelelement leggen. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml type-1-glas spuit, voorzien van een roestvrij stalen naald, met 0,5 ml oplossing.

Rebif 22 microgram wordt geleverd in verpakkingen met 1, 3, 12 of 36 spuiten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Voor eenmalig gebruik. Alleen heldere tot opalescente oplossingen zonder deeltjes en zonder enig teken van bederf mogen gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 04 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.