

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: 2,5 mg Benzylalkohol
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 sollte 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

- Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- 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

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 Schistozysten (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 soll bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht angewendet werden (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 sollte 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 angewendet werden (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 sollte in Betracht gezogen werden, wenn der ALT-Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzym Spiegel 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 sollte 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 sollte 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 sollten bei Behandlungsbeginn mit Rebif 44 Mikrogramm häufiger durchgeführt werden.

Schilddrüsenenerkrankungen

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, diese sollten aber durchgeführt werden, 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, sollte 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 sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Es darf nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden. Es kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden. Patientinnen, die während der Behandlung mit Rebif schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, müssen über die potenziellen Risiken informiert werden und das Absetzen der Therapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patientinnen mit einer hohen Schwabrate vor Behandlungsbeginn muss das Risiko eines schweren Rezidivs nach Absetzen der Behandlung im Rahmen einer Schwangerschaft gegen das möglicherweise erhöhte Risiko eines Spontanaborts abgewogen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rebif bei Schwangeren vor. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten bestehen könnte. Daher ist ein Therapiebeginn während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rebif in die menschliche Muttermilch übergeht. Da jedoch die Möglichkeit besteht, dass bei gestillten Kindern schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Rebif zu unterbrechen ist.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Häufig: Myalgie, Arthralgie
- Selten: Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Selten: Nephrotisches Syndrom*, Glomerulonephritis* (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*

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten 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.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple 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 Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. 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 jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene 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 Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Siehe Tabelle unten

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 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 werden.

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 44 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30 % innerhalb

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)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]	< 0,001

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 27 % (Rebif 44 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_{0-24} 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. Basierend auf Beobachtungen mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen kann jedoch ein erhöhtes Abortrisiko nicht ausgeschlossen werden. 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 Gefriereteil. 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

Juli 2018

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