

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld cylinderampull, kassett, innehåller 132 mikrogram (36 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml vätska, motsvarande 88 mikrogram/ml.

* Miljoner internationella enheter mätta med cytopatisk effekt (CPE) bioassay mot en intern interferon beta-1a-standard som är kalibrerad mot nuvarande internationella NIH-standard (GB-23-902-531).

** Framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt: 7,5 mg bensylalkohol
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull, kassett.
Klar till opalescent lösning, med pH 3,7-4,1 och osmolaritet 250-450 mOsm/l.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebif är indicerat för behandling av

- patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros (se avsnitt 5.1)
- patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod (se avsnitt 5.1).

Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

För patienter som startar sin Rebif-behandling finns en förpackning innehållande Rebif 8,8 mikrogram och Rebif 22 mikrogram, vilket motsvarar patientens behov den första månaden.

Dosering

För att låta takyfylaxi utvecklas och därmed mildra eventuella biverkningar när behandlingen med Rebif påbörjas,

rekommenderas att patienterna får börja med dosen 8,8 mikrogram subkutant och att dosen ökas under en 4-veckorsperiod upp till måldosen enligt följande schema:

	Rekommenderad titrering (% av slutlig dos)	Titreringsdos för Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka (tiw)
Vecka 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Vecka 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Vecka 5+	100%	44 mikrogram tiw

Första demyeliniseringsepisoden

Doseringen för patienter som har haft en första demyeliniseringsepisod är 44 mikrogram Rebif som ges tre gånger per vecka genom subkutan injektion.

Skovvis multipel skleros

Rekommenderad dos av Rebif är 44 mikrogram, subkutant tre gånger i veckan. En lägre dos om 22 mikrogram subkutant tre gånger i veckan rekommenderas för patienter som inte tolererar den högre dosen enligt bedömning av den behandlande läkaren.

Pediatrik population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. En pediatrik retrospektiv kohortstudie samlade emellertid in säkerhetsdata för Rebif från patientjournaler för barn (n=52) och ungdomar (n=255). Resultaten av den här studien tyder på att säkerhetsprofilen hos

barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutant tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Säkerhet och effekt för Rebif för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Rebif ska inte ges till denna åldersgrupp.

Administreringsätt

Rebif injektionsvätska för subkutan injektion i en cylinderampull är avsett för flerdosbruk tillsammans med antingen det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart eller den manuella peninjektorn RebiSlide efter adekvat undervisning av patienten och/eller vårdgivaren. Läkaren bör diskutera med patienten vilket hjälpmedel som är lämpligast. Patienter med försämrad syn bör inte använda RebiSlide om inte någon med god syn kan assistera.

Vid administrering ska instruktionerna i bipacksedeln och i respektive bruksanvisning som medföljer RebiSmart och RebiSlide följas.

Före injektion och i ytterligare 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att minska influensaliknande symtom till följd av användning av Rebif.

För närvarande är det inte klarlagt hur lång behandlingstiden bör vara. Effekt och säkerhet har inte visats för mer än 4 års behandling med Rebif. Under de 4 första åren efter initiering av behandlingen med Rebif, rekommenderas att patienterna genomgår en klinisk utvärdering minst vartannat år. Beslut om fortsatt behandling tas därefter individuellt för varje patient av behandlande läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Patienterna bör informeras om de oftast förekommande biverkningarna relaterade till interferon beta, inkluderande influensaliknande symtom (se avsnitt 4.8). Dessa besvär tenderar att vara mest uttalade när behandlingen inleds, för att därefter minska i antal och svårighetsgrad vid den fortsatta behandlingen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på

blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Rebif rekommenderas.

Depression och självmordstankar

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd, speciellt de som tidigare haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Depression och självmordstankar förekommer i ökad omfattning hos personer med multipel skleros samt under användning av interferon. Patienter som behandlas med Rebif ska rådas att genast rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin läkare. Patienter med tecken på depression ska under behandlingen med Rebif följas noggrant och få nödvändig behandling för sin depression. Utsättande av Rebif bör övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Krampanfall

Rebif ska administreras med försiktighet till patienter som haft krampanfall och till dem som behandlas med antiepileptika, speciellt om deras epilepsi inte kan kontrolleras fullt ut med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsjukdom

Patienter med hjärtsjukdom, såsom angina, hjärtsvikt eller arytmiska ska följas noga för eventuell försämring av det kliniska tillståndet under inledningen av behandling med interferon beta-1a. Influensaliknande symtom som kan uppträda i samband med behandling med interferon beta-1a, kan vara belastande för patienter med hjärtbesvär.

Nekros på injektionsstället

Patienter som använder Rebif kan få nekros på injektionsstället (se avsnitt 4.8). För att minska risken för nekros på injektionsstället bör patienten rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik,
- variera injektionsstället för varje injektion.

Regelbunden genomgång av administrationsförfarandet bör ske med patienter som injicerar sig själva, speciellt om det förekommit reaktioner på injektionsstället.

Om patienten får sprickor i huden med svullnad eller om injektionsstället vätskar, ska patienten kontakta sin läkare innan behandlingen med Rebif fortsätter. Om patienten har ett flertal hudskador, bör behandlingen avbrytas tills de har läkts. Patienter med enstaka hudskador kan fortsätta behandlingen, förutsatt att nekrosen inte är för omfattande.

Leverdysfunktion

I kliniska försök med Rebif var asymtomatiska höjningar av levertransaminaser (speciellt ALT) vanliga. 1-3 % av patienterna utvecklade höjningar av levertransaminaser mer än 5 gånger över den övre gränsen av normalt (ULN). I avsaknad av kliniska symtom ska serum ALT-nivåerna monitoreras före terapistart, efter 1, 3 och 6 månaders behandling och därefter periodiskt. Dosreducering av Rebif ska övervägas om ALT stiger över 5 gånger ULN, och gradvis trappas upp igen när enzymnivåerna har normaliserats. Rebif ska påbörjas med försiktighet till patienter med tidigare signifikant leversjukdom, kliniskt belägg för aktiv leversjukdom,

alkoholmissbruk eller ökat serum ALT (> 2,5 gånger ULN).
Behandling med Rebif ska stoppas om ikterus eller andra kliniska symtom på leverdysfunktion uppträder.

Rebif kan, liksom andra interferon beta, orsaka allvarlig leverskada, inklusive akut leversvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fallen med allvarlig leverskada inträffade inom de första sex behandlingsmånaderna. Mekanismen bakom den sällsynta symtomatiska leverdysfunktionen är inte känd. Ingen specifik riskfaktor har identifierats.

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Rebif behandlingen bör övervägas.

Förändrade laboratorievärden

Förändrade laboratorievärden förekommer under användning av interferoner. Incidensen är något högre med Rebif 44 än med Rebif 22 mikrogram. Utöver de laborietester som normalt utförs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas i

avsaknad av kliniska symtom monitorering av leverenzymerna samt fullständig blodkroppsräkning, differentialräkning och trombocyträkning i regelbundna intervall (1, 3 och 6 månader) efter introduktion av interferon beta-1a-behandling och därefter periodiskt. Dessa bör utföras oftare i början av behandlingen med Rebif 44 mikrogram.

Störning av sköldkörtelns funktion

Patienter som behandlas med Rebif kan emellanåt utveckla nya eller förvärrade abnormiteter i sköldkörteln. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas före början av behandlingen och vid abnormitet var 6-12 månad efter påbörjad behandling. Om resultatet är normalt före början av behandlingen, behövs inte rutinkontroll men ska utföras om kliniska tecken på nedsatt funktion av sköldkörteln uppträder (se avsnitt 4.8).

Allvarlig njur- eller leversvikt och allvarlig benmärgshämning

Försiktighet och noggrann kontroll bör iakttas vid administrering av interferon beta-1a till patienter med allvarlig njur- eller leversvikt och till patienter med allvarlig benmärgshämning.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a kan bildas. Den exakta frekvensen av dessa antikroppar är för närvarande okänd. Kliniska data antyder att ca 13-14 % av patienterna utvecklar bestående antikroppar mot interferon beta-1a efter 24 till 48 månaders behandling med Rebif 44 mikrogram. Närvaron av antikroppar har visat sig minska det farmakodynamiska svaret på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin och neopterin). Även om den kliniska betydelsen av induktion av antikroppar inte är fullt klarlagd, är utveckling av neutraliserande antikroppar förknippad

med reducerad effekt på kliniska variabler och MRT-variabler. Om en patient svarar dåligt på behandling med Rebif och har neutraliserande antikroppar, bör den behandlande läkaren göra en förnyad bedömning av nytta/risk balansen med fortsatt Rebif-behandling.

Användningen av olika analysmetoder för att påvisa serumantikroppar och skilda definitioner för positivt antikroppssvar, gör att möjligheten att jämföra olika preparats antigenicitet är begränsad.

Andra former av multipel skleros

Det finns bara sparsamt med data om säkerhet och effekt på icke-uppegående patienter med multipel skleros. Rebif har ännu inte undersökts hos patienter med primär progredierande multipel skleros och bör inte användas till dessa patienter.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg bensylalkohol per dos om 0,5 ml.

Det får ej ges till spädbarn. Det kan ge förgiftningar eller anafylaktiska reaktioner hos barn under 3 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa med interferon beta-1a.

Det har rapporterats att interferoner i människor och djur reducerar aktiviteten av cytokrom P450 beroende enzym. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling med Rebif i kombination med

läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som huvudsakligen är beroende av cytokrom P450-systemet för clearance, t ex antiepileptiska läkemedel samt vissa antidepressiva medel.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) har inte studerats systematiskt. Kliniska studier visar att patienter med multipel skleros kan ges både Rebif och kortikosteroider eller ACTH vid skov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditeter) från register och erfarenhet efter marknadsföring visar ingen ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller efter exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under den första trimestern är dock okänd, eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerad under graviditet, och behandlingen sannolikt avbröts när graviditet påvisades och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsade.

Baserat på djurdata (se avsnitt 5.3) kan det finnas en ökad risk för spontan abort. Risken för spontana aborter hos gravida kvinnor exponerade för interferon beta kan inte fullständigt utvärderas baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga, men hittills tyder uppgifterna inte på en ökad risk.

Vid kliniskt behov kan användning av Rebif under graviditet övervägas.

Amning

Begränsad tillgänglig information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper, tyder på att de nivåer av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas förväntas. Rebif kan användas under amning.

Fertilitet

Effekten av Rebif på fertiliteten har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i centrala nervsystemet i samband med behandling med interferon beta (t.ex. yrsel) skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna vid behandling med Rebif är relaterade till influensaliknande syndrom. Symtomen brukar vara mest uttalade i början av behandlingen och minska i omfattning under fortsatt behandling. Ungefär 70 % av de patienter som behandlas med Rebif får influensaliknande syndrom, typiska för interferon, inom de första sex månaderna efter behandlingsstart. Ungefär 30 % av patienterna får också reaktioner på injektionsstället, oftast mild inflammation eller rodnad. Asymtomatisk ökning av laboratorieparametrar för leverfunktion och minskning av vita blodkroppar är också vanliga.

De flesta biverkningar som uppstår vid behandling med interferon beta-1a är vanligtvis lindriga och reversibla och svarar bra på dosreducering. I fall av allvarliga och bestående biverkningar kan Rebif-dosen tillfälligt sänkas eller behandlingen avbrytas. Beslut om detta fattas av läkaren.

Förteckning över biverkningar

De biverkningar som presenteras har identifierats i kliniska studier liksom i rapporter efter marknadsföring (*en asterisk [*] indikerar biverkningar som har identifierats under biverkningsövervakning efter marknadsföring*). De frekvenser som används nedan definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga:	Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Sällsynta:	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom* (klassmärkning för interferon beta-produkter; se avsnitt 4.4), pancytopeni*

Endokrina systemet

Mindre vanliga:

Sköldkörteldysfunktion oftast i form av hypothyreoidism eller hyperthyreoidism

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktiska reaktioner*

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Asymtomatiska höjningar av levertransaminaser

Vanliga: Kraftig förhöjning av transaminaser

Mindre vanliga: Hepatit med eller utan ikterus*

Sällsynta: Leversvikt* (se avsnitt 4.4), autoimmun hepatit*

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, sömnlöshet

Sällsynta: Självmordsförsök*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Krampanfall*

Ingen känd frekvens: Övergående neurologiska symtom (dvs. hypoestesi, muskelspasmer, parestesi, svårigheter att gå, muskuloskeletal stelhet) som kan likna skov av multipel skleros*

Ögon

Mindre vanliga: Retinal vaskulär störning (t.ex. retinopati, bomullsexsudat och obstruktion av retinal artär eller ven)*

Blodkärl

Mindre vanliga: Tromboemboliska reaktioner*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné*
Ingen känd frekvens: Pulmonell arteriell hypertoni* (klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni)

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, illamående

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Klåda, hudutslag, rodnad, makulopapulösa hudutslag, håravfall*
Mindre vanliga: Urtikaria*
Sällsynta: Quinckes ödem (angioödem)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-liknande hudreaktioner*, Stevens-Johnsons syndrom*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Muskelvärk, ledvärk
Sällsynta:	Läkemedelsinducerad lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*, glomeruloskleros* (se avsnitt 4.4)
------------	--

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Inflammation på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, influensaliknande symtom
Vanliga:	Smärta på injektionsstället, trötthet, stelhet, feber
Mindre vanliga:	Nekros, svullnad, abscess och infektioner* på injektionsstället, ökad svettning*
Sällsynta:	Cellulit på injektionsstället*
Ingen känd frekvens:	Pannikulit (uppstod vid injektionsstället)

Pediatrik population

Inga formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier har utförts på barn eller ungdomar. Begränsade säkerhetsdata tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar (2 till 17 år) som får Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gånger per vecka är likartad den som ses hos vuxna.

Klasseffekter

Administrering av interferon har satts i samband med anorexi, yrsel, oro, arytm, vasodilatation och palpitation, menorrhagi och metrorragi.

En ökad bildning av autoantikroppar kan förekomma vid behandling med interferon beta.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienten läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel,
Interferoner ATC-kod: L03AB07.

Interferoner är en grupp endogena glykoproteiner som har immunmodulerande, antivirala och antiproliferativa egenskaper.

Rebif (interferon beta-1a) har samma aminosyrasekvens som endogent humant interferon beta. Det framställs i mammalieceller (kinesisk hamster ovarieceller) och är därför glykosylerat som det naturliga proteinet.

Oberoende av administreringsväg ses tydliga Rebif-genererade farmakodynamiska effekter. Intracellulär- och serumaktivitet av 2-5A-syntetas samt serumkoncentrationerna av beta-2 mikroglobulin och neopterin ökar inom 24 timmar efter en injektion och börjar sedan avta inom 2 dygn. Intramuskulär och subkutan administrering ger likvärdiga svar. Efter upprepade subkutan administrering av samma dos 4 gånger med 48 timmars mellanrum, förblir dessa biologiska svar förhöjda, utan tecken på utveckling av tolerans.

Biologiska svarsmarkörer (t.ex. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin och beta-2-mikroglobulin) induceras av interferon beta-1a efter subkutana doser administrerade till friska frivilliga försökspersoner. Tid till maximala koncentrationer efter en enskilda subkutan injektion var 24 till 48 timmar för neopterin, beta-2-mikroglobulin och 2',5'-OAS, 12 timmar för MX1 och 24 timmar för OAS1 och OAS2 genuttryck. Toppar av likartad höjd och tid observerades för de flesta av dessa markörer efter första och sjätte administreringen.

Den exakta verkningsmekanismen för Rebif är fortfarande under utredning.

En enda klinisk episod som tyder på multipel skleros

En kontrollerad klinisk prövning med Rebif genomfördes under två år på patienter med en enda klinisk episod som tydde på demyelinisering på grund av multipel skleros. De patienter som rekryterades till prövningen hade minst två kliniskt tysta lesioner vid T2-viktad MRT-undersökning, med en storlek på minst 3 mm, varav minst en är oval eller periventrikulär eller infratentoriell. Andra sjukdomar än multipel skleros som bättre skulle kunna förklara patientens tecken och symtom hade uteslutits.

Patienterna randomiserades dubbelblint till att få antingen Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, Rebif 44 mikrogram en gång per vecka eller placebo. Om en andra klinisk demyeliniseringsepisod inträffade som bekräftade definitiv multipel skleros fick patienterna öppet byta till den rekommenderade dosen av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka, samtidigt som blindningen av den inledande randomiseringen behölls.

Effektresultaten av Rebif 44 mikrogram tre gånger per vecka jämfört med placebo från denna studie är följande:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingsjämförelse Rebif 44 mikrog tiw mot placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mikrog tiw* (n=171)	Riskreduktion	Cox proportion ella riskkvot [95 % KI]	Log-rank p-värde

Övergång enligt McDonald (2005)					
Antal episoder	144	106		0,49	
KM skattning	85,8%	62,5%	51%	[0,38;0,64]	<0,001
Övergång till CDMS					
Antal episoder	60	33		0,48	
KM skattning	37,5%	20,6%	52%	[0,31;0,73]	<0,001
Genomsnittligt antal CUA lesioner per patient och undersökning under den dubbelblinda perioden					
Minsta kvadratme delvärden (SE)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* tiw - tre gånger per vecka					

För närvarande finns det ingen väletablerad definition av en högriskpatient, även om ett mer konservativt förhållningssätt är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid den första MRT-undersökningen och minst en ny T2-lesion eller en ny Gd-förstärkt lesion vid en uppföljande undersökning minst en månad efter den första. I varje fall bör behandling endast övervägas för patienter som klassificerats som högriskpatienter.

Skovvis förlöpande multipel skleros

Säkerhet och effekt vid behandling med Rebif har utvärderats hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros i doser varierande från 11 till 44 mikrogram (3-12 millioner IE), givet

subkutant tre gånger i veckan. Inom godkänd dosering har Rebif 44 mikrogram visat sig minska frekvensen (ca 30 % under 2 år) och svårigheten av kliniska skov hos patienter som haft minst två skov under närmast föregående 2-årsperiod och med EDSS 0-5,0 vid start. Andelen patienter med förvärrad invaliditet, definierad som minst en punkts ökning i EDSS fastställd efter 3 månader, reducerades från 39 % (placebo) till 27 % (Rebif 44 mikrogram). Sett över en 4-årsperiod var minskningen av skovfrekvensen i medeltal 22 % för patienter behandlade med Rebif 22 mikrogram, och 29 % för patienter behandlade med Rebif 44 mikrogram, detta jämfört med en grupp av patienter som under 2 år fick placebo och därefter behandlades med antingen Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram i 2 år.

Sekundär progressiv multipel skleros

Rebif hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av invaliditet i en 3-årsstudie på patienter med sekundär progressiv multipel skleros (EDSS 3-6,5) och med bevisad klinisk progression under närmast föregående 2-årsperiod, men utan skov de föregående åtta veckorna. Skovfrekvensen reducerades emellertid med ca 30 %. Om man delade in patienterna i två undergrupper (de med och utan skov under närmaste 2-årsperioden före inklusion i studien), sågs ingen effekt på invaliditetsutveckling hos patienter utan skov. Hos patienter med skov reducerades andelen patienter med förvärrad invaliditet vid slutet av studien från 70 % (placebo) till 57 % (Rebif 22 mikrogram och 44 mikrogram kombinerat). Dessa resultat som erhållits a posteriori i en undergrupp av patienter, bör tolkas med försiktighet.

Primär progressiv multipel skleros

Rebif har ännu inte undersökts på patienter med primär progressiv multipel skleros och bör därför inte användas av dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga visar interferon beta-1a en skarp multiexponentiell minskning, med serumnivåer som är proportionella mot dosen. Subkutan eller intramuskulär administrering av Rebif ger likvärdig exponering av interferon beta.

Distribution

Efter upprepade subkutana injektioner av Rebif i doser om 22 och 44 mikrogram observerades vanligtvis maximala koncentrationer efter 8 timmar, men detta varierade mycket.

Eliminering

Efter upprepade subkutana doser till friska frivilliga ökade de viktigaste farmakokinetiska parametrarna (AUC_{τ} och C_{\max}) proportionellt mot ökningen av dosen från 22 mikrogram till 44 mikrogram. Den beräknade skenbara halveringstiden är 50 till 60 timmar, vilket överensstämmer med den ackumulering som observerats efter flera doser.

Metabolism

Interferon beta-1a metaboliseras och utsöndras huvudsakligen via levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Rebif har inte undersökts för karcinogenicitet.

En studie på embryo/foster hos apor visade inga tecken på reproduktionsskador. En ökad abortrisk har rapporterats i djurstudier med höga doser av interferon alfa och beta. Det finns ingen information om effekt av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Poloxamer 188

L-metionin

Bensylalkohol

Natriumacetat

Ättiksyra för pH-justering

Natriumhydroxid för pH-justering

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter första injektion: används inom 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Undvik placering i närheten av kylelementet. Får ej frysas. Cylinderampullen, kassetten, förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionshjälpmedlet (RebiSmart eller RebiSlide) som innehåller en

förfyllt cylinderampull, kassett, med Rebif måste förvaras i produktförvaringslådan i kylskåp (2°C-8°C).

För ambulatorisk användning, kan patienten ta ut Rebif från kylskåpet och förvara den vid högst 25°C under en enstaka period i upp till 14 dagar. Rebif måste sedan läggas tillbaka i kylskåpet och användas före utgångsdatum.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampuller, kassetter (typ 1-glas) med en propp (gummi) och ett krymplock (aluminium och halobutylgummi) innehållande 1,5 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 4 eller 12 cylinderampuller, kassetter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan, lösningen i förfyllt cylinderampull, kassett, är färdig för användning tillsammans med det elektroniska injektionshjälpmedlet RebiSmart eller den manuella peninjektorn RebiSlide. För förvaring av injektionshjälpmedlet med cylinderampull, kassett, se avsnitt 6.4. Eventuellt kommer inte alla injektionshjälpmedel att finnas tillgängliga.

För flerdosbruk. Endast klar till lätt grumlig lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/063/009
EU/1/98/063/019

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 04/maj/1998
Förnyat godkännande: 04/maj/2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.