

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor

andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.

- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóóordat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Uw arts heeft u een lagere dosis voorgeschreven van 22 microgram (6 miljoen IE), driemaal per week toegediend. Deze lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).

De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif spuiten gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. De injectie kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Leest u de navolgende aanwijzingen aandachtig door om Rebif toe te kunnen dienen.

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

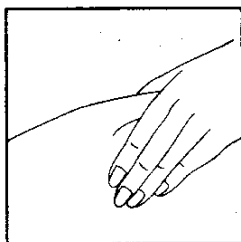
Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Hoe Rebif te injecteren

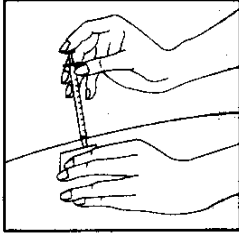


- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Houd de spuit vast als een potlood of werppijltje. Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif spuit uit de verpakking.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Knijp de huid rond de gekozen plek voorzichtig samen (om deze wat op te tillen).
- Laat uw pols rusten op de huid vlak bij de injectieplaats en prik de naald onder een rechte hoek direct met een snelle en stevige beweging in de huid.



- Spuit nu de oplossing langzaam en gelijkmatig in door de plunjer langzaam naar beneden te drukken tot de spuit leeg is.
- Houd een doekje op de injectieplaats. Trek de naald terug uit de huid.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Gooi alle gebruikte materialen weg: zodra u klaar bent met de injectie gooit u de spuit weg in de daartoe bestemde container.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipel sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen

- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeditstoringen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen

te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke spuit bevat 22 microgram, overeenkomend met 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3 en 12 voorgevulde spuiten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multipale sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden

- behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
 - Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Patiënten met multipele sclerose

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).

De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif spuiten gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. De injectie kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Leest u de navolgende aanwijzingen aandachtig door om Rebif toe te kunnen dienen.

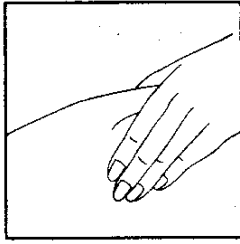
Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

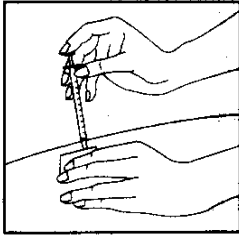
Hoe Rebif te injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Houd de spuit vast als een potlood of werppijltje. Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebifspuit uit de verpakking.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Knijp de huid rond de gekozen plek voorzichtig samen (om deze wat op te tillen).
- Laat uw pols rusten op de huid vlak bij de injectieplaats en prik de naald onder een rechte hoek direct met een snelle en stevige beweging in de huid.



- Spuit nu de oplossing langzaam en gelijkmatig in door de plunjer langzaam naar beneden te drukken tot de spuit leeg is.
- Houd een doekje op de injectieplaats. Trek de naald terug uit de huid.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Gooi alle gebruikte materialen weg: zodra u klaar bent met de injectie gooit u de spuit weg in de daartoe bestemde container.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk,

verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.

- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke spuit bevat, 44 microgram overeenkomend met 12 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3 en 12 voorgevulde spuiten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Nederland

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit interferon- β -1a Startverpakking

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multipale sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder "Hoe

gebruikt u dit middel?" om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 1,0 mg benzylalcohol per dosis van 0,2 ml en 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Beginnen met de behandeling

De behandeling wordt ingesteld door de dosis over een periode van 4 weken geleidelijk te verhogen (een zogenaamde ‘titratie van de dosis’). Om sommige bijwerkingen te verminderen, wordt aanbevolen om:

- gedurende week 1 en 2 Rebif 8,8 microgram driemaal per week toe te dienen
- gedurende week 3 en 4 Rebif 22 microgram driemaal per week toe te dienen.

Vanaf de 5^e week, nadat u de startperiode voltooid heeft, volgt u het gebruikelijke doseringsschema dat uw arts u heeft voorgeschreven.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten met multipale sclerose die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).

De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif spuiten gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. De injectie kan ook worden toegediend met een daarvoor geschikte auto-injector.

Leest u de navolgende aanwijzingen aandachtig door om Rebif toe te kunnen dienen.

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

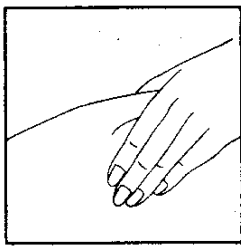
Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Hoe Rebif te injecteren

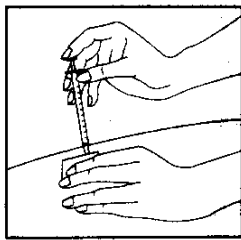


- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Houd de spuit vast als een potlood of werppijltje. Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebifspuit uit de verpakking.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Knijp de huid rond de gekozen plek voorzichtig samen (om deze wat op te tillen).
- Laat uw pols rusten op de huid vlak bij de injectieplaats en prik de naald onder een rechte hoek direct met een snelle en stevige beweging in de huid.



- Spuit nu de oplossing langzaam en gelijkmatig in door de plunjer langzaam naar beneden te drukken tot de spuit leeg is.
- Houd een doekje op de injectieplaats. Trek de naald terug uit de huid.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Gooi alle gebruikte materialen weg: zodra u klaar bent met de injectie gooit u de spuit weg in de daartoe bestemde container.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheids-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of

flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).

- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogliden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de

behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a.
 - Elke 8,8 microgram spuit bevat 8,8 microgram interferon- β -1a (2,4 miljoen IE).
 - Elke 22 microgram spuit bevat 22 microgram interferon- β -1a (6 miljoen IE).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif 8,8 microgram is een oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde spuiten met een vaste naald. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,2 ml oplossing.

Rebif22 microgram is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte,

voorgevulde spuit met een vaste naald. De voorgevulde spuit is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is een heldere tot opalescente oplossing.

Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram worden geleverd in een startverpakking welke is bedoeld voor gebruik gedurende de eerste 4 weken van behandeling, gedurende welke de geleidelijk toenemende dosis Rebif wordt aanbevolen.

De startverpakking voor 1 maand bevat zes Rebif 8,8 microgram voorgevulde spuit en zes Rebif 22 microgram voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o.,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 22 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor

andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.

- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is voor meervoudig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Uw arts heeft u een lagere dosis voorgeschreven van 22 microgram (6 miljoen IE), driemaal per week toegediend. Deze lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif patronen met uw apparaat gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat of met de RebiSlide handmatige peninjector. Overleg met uw arts welk apparaat voor u het meest geschikt is. Als u slecht ziet, mag u RebiSlide niet gebruiken tenzij iemand die wel goed ziet u daarbij kan helpen.
- De volledige gebruikershandleiding wordt bij uw apparaat geleverd. U moet deze instructies nauwgezet volgen.
- Hieronder worden in het kort instructies gegeven voor het gebruik van Rebif patronen met elk apparaat.

Vóór u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif patroon uit de verpakking.
- Controleer (net nadat u de patroon uit de koelkast hebt genomen) of de patroon niet per ongeluk bevroren is in de verpakking of in het apparaat. U mag een oplossing alleen gebruiken wanneer deze helder tot melkwit is, geen deeltjes bevat en geen tekenen van bederf vertoont.
- Volg de instructies in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) die bij uw apparaat hoort om de patroon in het apparaat te steken en de injectie toe te dienen.

Waar moet u Rebif injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Veeg vóór het injecteren de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. Als er nog een beetje alcohol op uw huid is achtergebleven, kan dit een prikkend gevoel geven.

Hoe moet u Rebif injecteren

- Uw arts zal u vertellen hoe u de juiste dosis van 22 microgram kunt kiezen. Lees ook de instructies in de handleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Uw arts kan u het RebiSmart- of het RebiSlide-apparaat hebben voorgeschreven. Als aan u RebiSmart is voorgeschreven, ga dan verder met de paragraaf "*Als u RebiSmart gebruikt*". Ga anders verder met de paragraaf "*Als u RebiSlide gebruikt*".

Als u RebiSmart gebruikt



- Zorg ervoor dat de op het scherm van het apparaat getoonde dosis overeenkomt met de voorgeschreven dosis van 22 microgram voordat u de injectie toedient.
- Plaats RebiSmart in een rechte hoek (90°) op de huid.
- Druk op de injectieknop. Tijdens het injecteren knippert de knop met een groen licht.
- Wacht tot het groene licht uitgaat. Dit betekent dat de injectie volledig toegediend is.
- Verwijder RebiSmart van de injectieplaats.

Als u RebiSlide gebruikt



- Zorg ervoor dat de op het dosisdisplay van het apparaat geselecteerde dosis 0,5 ml is (dit komt overeen met de voorgeschreven dosis van 22 microgram) voordat u de injectie toedient.
- Prik de naald in de huid zoals uw arts u dat heeft verteld.
- Houd RebiSlide stevig vast en schuif met de toedienknop die aan de zijkant van het apparaat zit.
- Houd RebiSlide op zijn plaats totdat "0" verschijnt op het dosisdisplay. Wacht vervolgens 10 seconden voordat u de naald uit de huid trekt.
- Verwijder RebiSlide van de injectieplaats.



Na de injectie van Rebif met RebiSmart of RebiSlide

- Verwijder de naald en gooi die weg volgens de gebruikershandleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Bewaar uw apparaat met een patroon Rebif erin volgens de aanwijzingen in rubriek 5 "*Hoe bewaart u Rebif*".

Als u nog vragen hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheids-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen). Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af. Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.

- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af. Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipele sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)

- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstortingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.

Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

Het apparaat (RebiSmart of RebiSlide) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bewaardoos bewaard worden in een koelkast (2°C – 8°C). Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing in de patroon niet meer helder en kleurloos is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke patroon bevat 66 microgram, overeenkomend met 18 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voorgevulde patroon (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing. Verpakkingen met 4 of 12 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat of met de RebiSlide handmatige peninjector. De apparaten worden apart geleverd. Het is mogelijk dat in sommige landen slechts één van deze apparaten beschikbaar is.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 44 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multipale sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden

- behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
 - Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is voor meervoudig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week

toegediend.

Patiënten met multipele sclerose

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif patronen met uw apparaat gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat of met de RebiSlide handmatige peninjector. Overleg met uw arts welk apparaat voor u het meest geschikt is. Als u slecht ziet, mag u RebiSlide niet gebruiken tenzij iemand die wel goed ziet u daarbij kan helpen.
- De volledige gebruikershandleiding wordt bij uw apparaat geleverd. U moet deze instructies nauwgezet volgen.
- Hieronder worden in het kort instructies gegeven voor het gebruik van Rebif patronen met elk apparaat.

Vóór u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif patroon uit de verpakking.
- Controleer (net nadat u de patroon uit de koelkast hebt genomen) of de patroon niet per ongeluk bevroren is in de verpakking of in het apparaat. U mag een oplossing alleen gebruiken wanneer deze helder tot melkwit is, geen deeltjes bevat en geen tekenen van bederf vertoont.
- Volg de instructies in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) die bij uw apparaat hoort om de patroon in het apparaat te steken en de injectie toe te dienen.

Waar moet u Rebif injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Veeg vóór het injecteren de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. Als er nog een beetje alcohol op uw huid is achtergebleven, kan dit een prikkend gevoel geven.

Hoe moet u Rebif injecteren

- Uw arts zal u vertellen hoe u de juiste dosis van 44 microgram kunt kiezen. Lees ook de instructies in de handleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Uw arts kan u het RebiSmart- of het RebiSlide-apparaat hebben voorgeschreven. Als aan u RebiSmart is voorgeschreven, ga dan verder met de paragraaf "*Als u RebiSmart gebruikt*". Ga anders verder met de paragraaf "*Als u RebiSlide gebruikt*".

Als u RebiSmart gebruikt



- Zorg ervoor dat de op het scherm van het apparaat getoonde dosis overeenkomt met de voorgeschreven dosis van 44 microgram voordat u de injectie toedient.
- Plaats RebiSmart in een rechte hoek (90°) op de huid.
- Druk op de injectieknop. Tijdens het injecteren knippert de knop met een groen licht.
- Wacht tot het groene licht uitgaat. Dit betekent dat de injectie volledig toegediend is.
- Verwijder RebiSmart van de injectieplaats.

Als u RebiSlide gebruikt



- Zorg ervoor dat de op het dosisdisplay van het apparaat geselecteerde dosis 0,5 ml is (dit komt overeen met de voorgeschreven dosis van 44 microgram) voordat u de injectie toedient.
- Prik de naald in de huid zoals uw arts u dat heeft verteld.
- Houd RebiSlide stevig vast en schuif met de toedienknop die aan de zijkant van het apparaat zit.
- Houd RebiSlide op zijn plaats totdat "0" verschijnt op het dosisdisplay. Wacht vervolgens 10 seconden voordat u de naald uit de huid trekt.
- Verwijder RebiSlide van de injectieplaats.



Na de injectie van Rebif met RebiSmart of RebiSlide

- Verwijder de naald en gooi die weg volgens de gebruikershandleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Bewaar uw apparaat met een patroon Rebif erin volgens de aanwijzingen in rubriek 5 "*Hoe bewaart u Rebif*".

Als u nog vragen hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheids-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen). Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af. Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.

- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af. Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipele sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)

- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstortingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.

Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

Het apparaat (RebiSmart of RebiSlide) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bewaardoos bewaard worden in een koelkast (2°C – 8°C). Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing in de patroon niet meer helder en kleurloos is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke patroon bevat 132 microgram overeenkomend met 36 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voorgevulde patroon (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing. Verpakkingen met 4 of 12 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat of met de RebiSlide handmatige peninjector. De apparaten worden apart geleverd. Het is mogelijk dat in sommige landen slechts één van deze apparaten beschikbaar is.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 8,8 microgram/0,1 ml oplossing voor injectie in een patroon
Rebif 22 microgram/0,25 ml oplossing voor injectie in een patroon
interferon- β -1a
Startverpakking

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multipale sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder "Hoe

gebruikt u dit middel?" om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeert uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeert uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 0,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,1 ml en 1,25 mg benzylalcohol per dosis van 0,25 ml. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is voor meervoudig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Beginnen met de behandeling

In de beginfase van de behandeling wordt de dosis in een periode van 4 weken geleidelijk verhoogd (een zogenaamde ‘titratie van de dosis’) om sommige bijwerkingen te verminderen, waarbij de volgende aanbevelingen gelden:

- Gedurende week 1 en 2 wordt Rebif 8,8 microgram driemaal per week toegediend.
- Gedurende week 3 en 4 wordt Rebif 22 microgram driemaal per week toegediend.

Vanaf de 5^e week, nadat u de startperiode voltooid heeft, volgt u het gebruikelijke doseringsschema dat uw arts u heeft voorgeschreven.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten met multipale sclerose die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif is bestemd voor inspuiting onder de huid (subcutaan).
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif patronen met uw apparaat gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- De startverpakking bevat twee identieke patronen met Rebif. Het maakt niet uit met welke patroon u uw behandeling begint.
- De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat of met de RebiSlide handmatige peninjector. Overleg met uw arts welk apparaat voor u het meest geschikt is. Als u slecht ziet, mag u RebiSlide niet gebruiken tenzij iemand die wel goed ziet u daarbij kan helpen.
- De volledige gebruikershandleiding wordt bij uw apparaat geleverd. U moet deze instructies nauwgezet volgen.
- Hieronder worden in het kort instructies gegeven voor het gebruik van Rebif patronen met elk apparaat.

Vóór u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de Rebif patroon uit de verpakking.
- Controleer (net nadat u de patroon uit de koelkast hebt genomen) of de patroon niet per ongeluk bevroren is in de verpakking of in het apparaat. U mag een oplossing alleen gebruiken wanneer deze helder tot melkwit is, geen deeltjes bevat en geen tekenen van bederf vertoont.
- Volg de instructies in de gebruikershandleiding (Gebruiksaanwijzing) die bij uw apparaat hoort om de patroon in het apparaat te steken en de injectie toe te dienen.

Waar moet u Rebig injecteren



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik). Het is aan te bevelen om goed bij te houden waar u heeft gespoten en om steeds van injectieplaats te wisselen, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Hierdoor wordt het risico van afsterven van weefsel op de injectieplaats tot een minimum beperkt.
N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.
- Veeg vóór het injecteren de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. Als er nog een beetje alcohol op uw huid is achtergebleven, kan dit een prikkend gevoel geven.

Hoe moet u Rebig injecteren

- Uw arts zal u vertellen hoe u de juiste dosis kunt kiezen. Lees ook de instructies in de handleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Uw arts kan u het RebiSmart- of het RebiSlide-apparaat hebben voorgeschreven. Als aan u RebiSmart is voorgeschreven, ga dan verder met de paragraaf "*Als u RebiSmart gebruikt*". Ga anders verder met de paragraaf "*Als u RebiSlide gebruikt*".

Als u RebiSmart gebruikt



- RebiSmart is geprogrammeerd om u door het hele startproces te leiden. Het apparaat verhoogt de dosis automatisch in de instellingsperiode. Het vertelt u ook wanneer u de patroon moet verwisselen.
 - U moet de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven instellen via het menu van RebiSmart, zodat uw dosis correct wordt geregistreerd.
 - Om het "start/titratie"-menu te activeren, moet u eerst 44 microgram kiezen, en daarna "initiation/titration" (start/titratie), druk dan op "change" (wijzigen), kies "on" (aan), druk op "ok" en bevestig "initiation/titration on" (start/titratie aan) door op "ok" te drukken.
- Het apparaat zorgt ervoor dat:
 - Gedurende week 1 en 2 Rebig 8,8 microgram driemaal per week wordt toegediend.
 - Gedurende week 3 en 4 Rebig 22 microgram driemaal per week wordt toegediend.
 - Vanaf week 5 schakelt RebiSmart automatisch over naar het gebruikelijke doseringsschema.
 - Plaats RebiSmart in een rechte hoek (90°) op de huid.
 - Druk op de injectieknop. Tijdens het injecteren knippert de knop met een groen licht.
 - Wacht tot het groene licht uitgaat. Dit betekent dat de injectie volledig toegediend is.
 - Verwijder RebiSmart van de injectieplaats.

Als u RebiSlide gebruikt



- Zorg er vóór het injecteren voor dat de dosis die is geselecteerd op het dosisdisplay van het apparaat:
 - in week 1 en 2 gelijk is aan 0,1 ml. Dit komt overeen met een dosis van 8,8 microgram.
 - in week 3 en 4 gelijk is aan 0,25 ml. Dit komt overeen met een dosis van 22 microgram.

• 1^e en 2^e week

3^e en 4^e week

1^{ste} patroon



2^{de} patroon



- N.B.: **Vanaf de 5^e week**, nadat u de startperiode voltooid hebt, moet 0,5 ml (overeenkomend met de gebruikelijke dosis) zijn geselecteerd op het dosisdisplay van het apparaat. Lees vóór u met uw vijfde week van de behandeling begint zorgvuldig de bijsluiters van Rebif 22 microgram/0,5 ml of Rebif 44 microgram/0,5 ml.
- Prik de naald in de huid zoals uw arts u dat heeft verteld.
- Houd RebiSlide stevig vast en schuif met de toedienknop die aan de zijkant van het apparaat zit.
- Houd RebiSlide op zijn plaats totdat "0" verschijnt op het dosisdisplay. Wacht vervolgens 10 seconden voordat u de naald uit de huid trekt.
- Verwijder RebiSlide van de injectieplaats.



Na de injectie van Rebif met RebiSmart of RebiSlide

- Verwijder de naald en gooi die weg volgens de gebruikershandleiding die u bij uw apparaat hebt gekregen.
- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Bewaar uw apparaat met een patroon Rebif erin volgens de aanwijzingen in rubriek 5 "Hoe bewaart u Rebif".

Als u nog vragen hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheids-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het

gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).

- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstiller te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abcessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen

bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogliden, en gewichtstoename.Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de

longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Na de eerste injectie binnen 28 dagen gebruiken.

Het apparaat (RebiSmart of RebiSlide) met een voorgevulde patroon met Rebif moet in de bewaardoos bewaard worden in een koelkast (2°C – 8°C). Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing in de patroon niet meer helder en kleurloos is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke patroon bevat 132 microgram overeenkomend met 36 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voorgevulde patroon (type-1-glas) met een plunjerstop (rubber) en een krimpdop (aluminium en halobutylrubber) met 1,5 ml oplossing. Verpakkingen met 2 patronen.

De patroon moet worden gebruikt met het RebiSmart elektronische injectieapparaat of met de RebiSlide handmatige peninjector. De apparaten worden apart geleverd. Het is mogelijk dat in sommige landen slechts één van deze apparaten beschikbaar is.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor

andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.

- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend. Uw arts heeft u een lagere dosis voorgeschreven van 22 microgram (6 miljoen IE), driemaal per week toegediend. Deze lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan) door middel van een voorgevulde pen, genaamd "RebiDose".
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig.
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif voorgevulde pen gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- Wanneer u dit doet, lees en volg dan zorgvuldig de "*RebiDose gebruiksaanwijzing*", welke apart in het boekje beschikbaar is.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif,

plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).

- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergeling van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).
- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of

griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moehaid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstortingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moehaid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moehaid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogliden, en gewichtstoename.

Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon-bèta (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig

zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke voorgevulde pen bevat 22 microgram, overeenkomend met 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3 en 12 voorgevulde pennen (RebiDose). Het kan

voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

RebiDose gebruiksaanwijzing

HOE REBIF VOORGEVULDE PEN (RebiDose) TE GEBRUIKEN

- Deze rubriek vertelt u hoe de RebiDose te gebruiken.
- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan).
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig,
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de RebiDose gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. Als u vragen hebt over hoe u de injectie moet toedienen, vraag dan hulp aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Lees alle navolgende aanwijzingen aandachtig door voordat u de RebiDose gebruikt.**

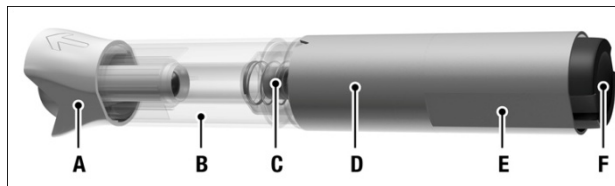
Benodigheden

Om bij u zelf een injectie te kunnen toedienen, hebt u het volgende nodig:

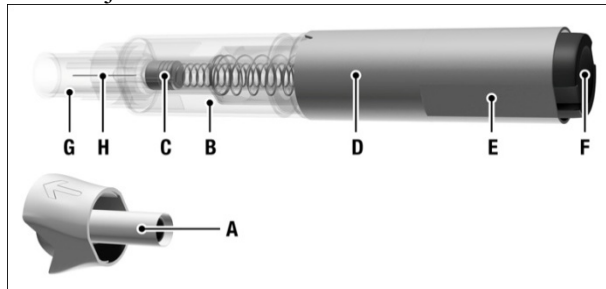
- een nieuwe RebiDose en
- alcoholdoekjes of gelijksoortige doekjes.
- een droog watje of gaasje

Hieronder vindt u een afbeelding van de RebiDose.

Vóór de injectie



Na de injectie



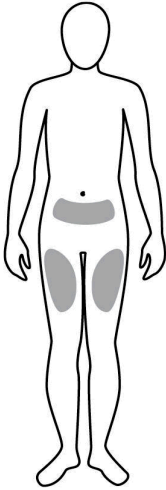
- A. Dop
- B. Transparant venster
- C. Plunjer
- D. Etiket
- E. Penbasis
- F. Knop
- G. Veiligheidsbescherming
- H. Naald

Voordat u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de RebiDose uit de verpakking.

- Controleer in het transparante venster hoe RebiDose er uitziet. Het moet een heldere tot opaalachtige oplossing zijn, zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf. Als er deeltjes zijn of andere zichtbare tekenen van bederf, gebruik de oplossing dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.
- Controleer de vervaldatum op het etiket van de RebiDose of op de buitenverpakking (aangeduid met "EXP"). Gebruik de RebiDose niet als de vervaldatum verstreken is.

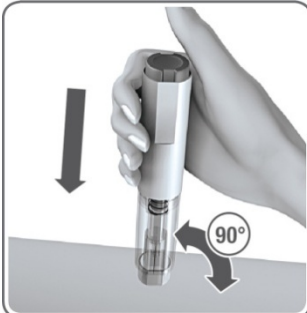
Waar te injecteren met de RebiDose



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik).
- Houd bij waar u hebt gespoten en wissel steeds van injectieplaats, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Dit is om het risico op huidbeschadiging (necrose) te minimaliseren.
- N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

Hoe te injecteren met de RebiDose

- Verwijder de dop pas **net vóór** u de injectie gaat toedienen.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Houd de RebiDose bij de penbasis vast en gebruik uw andere hand om de dop te verwijderen.
- Houd de RebiDose in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats. Duw de pen tegen uw huid tot u weerstand voelt. Hierdoor wordt de knop ontgrendeld.

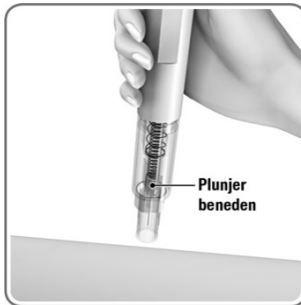


- Blijf goed op de huid drukken en druk met uw duim op de knop. U hoort een klik die erop wijst dat de injectie start; de plunjer zal nu in beweging komen. Blijf de RebiDose gedurende ten minste 10 seconden tegen de huid drukken zodat het geneesmiddel volledig wordt geïnjecteerd. Als de injectie is gestart, hoeft u de knop niet meer met uw duim naar beneden te drukken.



- Verwijder de RebiDose van de injectieplaats. De veiligheidsbescherming omhult automatisch de naald en vergrendelt die zodat u beschermd bent tegen de naald.

Na de injectie



- Kijk door het transparante venster om zeker te zijn dat de plunjer zich naar beneden heeft verplaatst, zoals aangeduid op de afbeelding.
- Controleer visueel of er geen vloeistof is achtergebleven. Als er nog vloeistof is achtergebleven, is niet alles van het geneesmiddel geïnjecteerd en moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen voor hulp.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte RebiDose, omdat de naald nu bedekt is door de veiligheidsbescherming. **Steek uw vingers niet in de veiligheidsbescherming.**
- De RebiDose is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag **nooit** opnieuw worden gebruikt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, gooit u direct de RebiDose weg. Vraag uw arts of apotheker hoe u veilig de RebiDose kunt afvoeren.

Indien u verder nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 44 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen interferon- β -1a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multipale sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden

- behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 2,5 mg benzylalcohol per dosis. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Patiënten met multipele sclerose

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan) door middel van een voorgevulde pen, genaamd “RebiDose”.
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig.
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif voorgevulde pen gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- Wanneer u dit doet, lees en volg dan zorgvuldig de “*RebiDose gebruiksaanwijzing*”, welke apart in het boekje beschikbaar is.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheids-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipole sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen (*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).

- Een **schilddklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipale sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.
- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwelling, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a. Elke voorgevulde pen bevat, 44 microgram overeenkomend met 12 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon- β -1a.

- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. Rebif oplossing is helder tot opalescent. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is leverbaar in verpakkingen van 1, 3 en 12 voorgevulde pennen (RebiDose). Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o.,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

RebiDose gebruiksaanwijzing

HOE REBIF VOORGEVULDE PEN (RebiDose) TE GEBRUIKEN

- Deze rubriek vertelt u hoe de RebiDose te gebruiken.
- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan).
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig,
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de RebiDose gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. Als u vragen hebt over hoe u de injectie moet toedienen, vraag dan hulp aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Lees alle navolgende aanwijzingen aandachtig door voordat u de RebiDose gebruikt.**

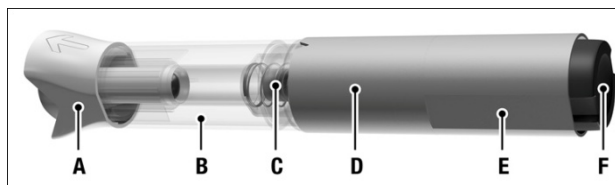
Benodigheden

Om bij u zelf een injectie te kunnen toedienen, hebt u het volgende nodig:

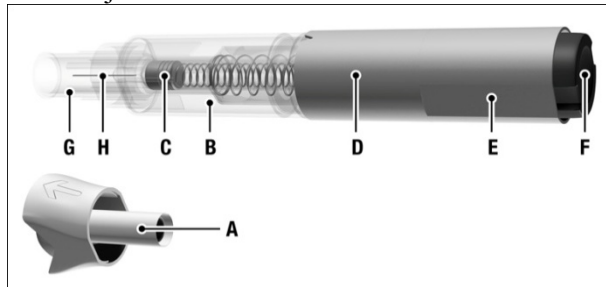
- een nieuwe RebiDose en
- alcoholdoekjes of gelijksoortige doekjes.
- een droog watje of gaasje

Hieronder vindt u een afbeelding van de RebiDose.

Vóór de injectie



Na de injectie



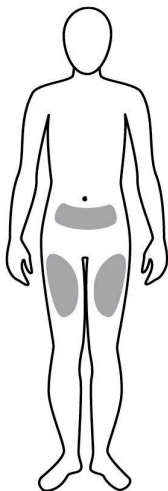
- A. Dop
- B. Transparant venster
- C. Plunjer
- D. Etiket
- E. Penbasis
- F. Knop
- G. Veiligheidsbescherming
- H. Naald

Voordat u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de RebiDose uit de verpakking.

- Controleer in het transparante venster hoe RebiDose er uitziet. Het moet een heldere tot opaalachtige oplossing zijn, zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf. Als er deeltjes zijn of andere zichtbare tekenen van bederf, gebruik de oplossing dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.
- Controleer de vervaldatum op het etiket van de RebiDose of op de buitenverpakking (aangeduid met "EXP"). Gebruik de RebiDose niet als de vervaldatum verstreken is.

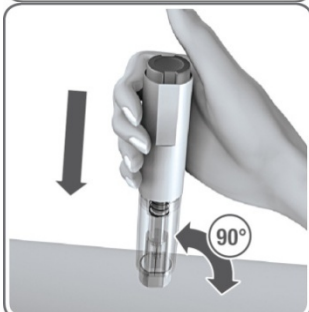
Waar te injecteren met de RebiDose



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik).
- Houd bij waar u hebt gespoten en wissel steeds van injectieplaats, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Dit is om het risico op huidbeschadiging (necrose) te minimaliseren.
- N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

Hoe te injecteren met de RebiDose

- Verwijder de dop pas **net vóór** u de injectie gaat toedienen.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Houd de RebiDose bij de penbasis vast en gebruik uw andere hand om de dop te verwijderen.
- Houd de RebiDose in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats. Duw de pen tegen uw huid tot u weerstand voelt. Hierdoor wordt de knop ontgrendeld.

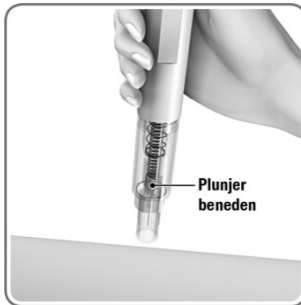


- Blijf goed op de huid drukken en druk met uw duim op de knop. U hoort een klik die erop wijst dat de injectie start; de plunjer zal nu in beweging komen. Blijf de RebiDose gedurende ten minste 10 seconden tegen de huid drukken zodat het geneesmiddel volledig wordt geïnjecteerd. Als de injectie is gestart, hoeft u de knop niet meer met uw duim naar beneden te drukken.



- Verwijder de RebiDose van de injectieplaats. De veiligheidsbescherming omhult automatisch de naald en vergrendelt die zodat u beschermd bent tegen de naald.

Na de injectie



- Kijk door het transparante venster om zeker te zijn dat de plunjer zich naar beneden heeft verplaatst, zoals aangeduid op de afbeelding.
- Controleer visueel of er geen vloeistof is achtergebleven. Als er nog vloeistof is achtergebleven, is niet alles van het geneesmiddel geïnjecteerd en moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen voor hulp.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte RebiDose, omdat de naald nu bedekt is door de veiligheidsbescherming. **Steek uw vingers niet in de veiligheidsbescherming.**
- De RebiDose is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag **nooit** opnieuw worden gebruikt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, gooit u direct de RebiDose weg. Vraag uw arts of apotheker hoe u veilig de RebiDose kunt afvoeren.

Indien u verder nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebif 8,8 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Rebif 22 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen interferon- β -1a Startverpakking

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebif en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebif behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staat onder de naam interferonen. Dit zijn natuurlijk voorkomende stoffen die als boodschappers tussen cellen fungeren. Interferonen worden door het lichaam zelf geproduceerd en spelen een belangrijke rol in het afweerstelsel (immuunsysteem). Via mechanismen die men nog niet geheel begrijpt, helpen interferonen om de schade aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van multipale sclerose te beperken.

Rebif is een sterk gezuiverd, oplosbaar eiwit dat gelijksoortig is aan het natuurlijke interferon- β dat wordt geproduceerd in het menselijk lichaam.

Rebif wordt gebruikt bij de behandeling van multipale sclerose. Aangetoond is dat Rebif het aantal en de ernst van de aanvallen vermindert en de toename van de invaliditeit vertraagt. Het middel is ook toegelaten voor gebruik bij patiënten die slechts eenmaal een klinisch voorval hebben meegemaakt dat waarschijnlijk een eerste teken van multipale sclerose is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft momenteel een ernstige depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Rebif dient uitsluitend te worden gebruikt onder toezicht van uw arts.
- Lees en volg, voor behandeling met Rebif, zorgvuldig het advies zoals vermeld onder “Hoe

gebruikt u dit middel?” om het risico op necrose op de injectieplaats (afbraak van de huid en vernietiging van weefsel) te verminderen, welke is gemeld bij patiënten die met Rebif werden behandeld. Indien u vervelende lokale reacties ervaart, neemt u dan contact op met uw arts.

- Neem contact op met uw arts of apotheker over een eventuele allergie (overgevoeligheid) voor andere geneesmiddelen voordat u Rebif gebruikt.
- Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Rebif gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Informeer uw arts indien u lijdt aan een ziekte van

- het beenmerg
- de nieren
- de lever
- het hart
- de schildklier
- of indien u heeft geleden aan een depressieve stoornis
- of indien u een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen heeft

zodat hij/zij uw behandeling nauwgezet kan volgen en op elke verslechtering van deze aandoeningen kan letten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rebif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te vertellen of u anti-epileptica of antidepressiva gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen behandeling met Rebif beginnen als u zwanger bent. Gedurende het gebruik van Rebif dienen vruchtbare vrouwen effectieve contraceptiemethoden te gebruiken. Indien u zwanger bent of zwanger wilt raken, terwijl u Rebif gebruikt, vraag uw arts om advies.

Informeer uw arts vóórdat u dit geneesmiddel gaat toedienen of u borstvoeding geeft. Het gebruik van Rebif wordt afgeraden als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde effecten van de ziekte zelf of van de behandeling kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Indien u hieromtrent bezorgd bent, kunt u dit het beste bespreken met uw arts.

Rebif bevat benzylalcohol

Rebif bevat 1,0 mg benzylalcohol per dosis van 0,2 ml en 2,5 mg benzylalcohol per dosis van 0,5 ml. Gebruik het niet bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Beginnen met de behandeling

De behandeling wordt ingesteld door de dosis over een periode van 4 weken geleidelijk te verhogen (een zogenaamde ‘titratie van de dosis’). Om sommige bijwerkingen te verminderen, wordt aanbevolen om:

- gedurende week 1 en 2 Rebif 8,8 microgram driemaal per week toe te dienen
- gedurende week 3 en 4 Rebif 22 microgram driemaal per week toe te dienen.

Vanaf de 5^e week, nadat u de startperiode voltooid heeft, volgt u het gebruikelijke doseringsschema.

Dosis

De gebruikelijke dosering is 44 microgram (12 miljoen Internationale Eenheden) driemaal per week toegediend.

Een lagere dosis van 22 microgram (6 miljoen IE) driemaal per week toegediend wordt aanbevolen voor patiënten met multipale sclerose die de hoge dosis niet verdragen.

Rebif dient driemaal per week toegediend te worden, en indien mogelijk:

- elke week op dezelfde drie dagen van de week (maar waar tenminste 48 uur tussen zitten, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, vrijdag)
- op hetzelfde tijdstip van de dag (bij voorkeur 's avonds).

Gebruik bij kinderen en jongeren (2 tot 17 jaar oud)

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen of jongeren. Er zijn echter enkele klinische gegevens beschikbaar die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en jongeren die Rebif 22 microgram of Rebif 44 microgram driemaal per week toegediend krijgen, vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

Gebruik bij kinderen (onder de 2 jaar)

Rebif wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 2 jaar.

Wijze van toediening

- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan) door middel van een voorgevulde pen, genaamd “RebiDose”.
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig.
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de Rebif voorgevulde pen gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen.
- Wanneer u dit doet, lees en volg dan zorgvuldig de “*RebiDose gebruiksaanwijzing*”, welke apart in het boekje beschikbaar is.

Alleen heldere tot opaalachtige oplossing zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf dient gebruikt te worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In het geval dat u per ongeluk te veel oplossing heeft ingespoten, neemt u dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een dosis heeft overgeslagen, ga dan verder met uw behandeling op de eerstvolgende dag waarop u volgens schema dient te spuiten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is mogelijk dat de effecten van Rebif niet meteen waarneembaar zijn. Daarom mag u Rebif niet stopzetten, maar moet u het regelmatig blijven gebruiken om het gewenste resultaat te bereiken. Als u twijfelt aan de voordelen, raadpleeg dan uw arts.

U moet de behandeling niet staken zonder uw arts eerst te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer direct uw arts en stop onmiddellijk met het gebruik van Rebif als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Ernstige allergische (overgevoeligheds-) reacties.** Indien u, direct na het toedienen van Rebif, plotseling moeilijkheden ondervindt met ademen, soms in combinatie met zwelling van het gelaat, lippen, tong of keel, netelroos, jeuk over het hele lichaam en een gevoel van zwakte of flauwte, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen. Deze reacties komen *zelden* voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).
- Informeer direct uw arts als u een van de volgende mogelijke symptomen van een **leveraandoening** ervaart: geelzucht (vergelting van de huid of van het oogwit), uitgebreide jeuk, verlies van eetlust gepaard gaande met misselijkheid, braken en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken. Ernstige leveraandoeningen kunnen gepaard gaan met bijkomende symptomen, bv. concentratieproblemen, slaperigheid en verwardheid.
- Een **depressieve stoornis** komt *vaak* voor (kan tot 1 op de 10 personen betreffen) bij patiënten, behandeld voor multipale sclerose. Als u zich **depressief voelt of gedachten over zelfmoord krijgt**, meld dit direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, koorts, koude rillingen, spier- en gewrichtspijnen, moeheid en misselijkheid komen *zeer vaak* voor (kunnen meer dan 1 op de 10 personen betreffen).
Deze symptomen zijn doorgaans mild van aard en treden vaker op aan het begin van de behandeling; bij langer gebruik nemen zij af.
Om te helpen deze symptomen te verminderen, kan uw arts u adviseren om een koortsverlagende pijnstillertje te gebruiken voordat u een dosis Rebif toedient en vervolgens tot 24 uur na iedere injectie.
- **Reacties op de injectieplaats**, waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn en huidafbraak komen *zeer vaak* voor.
Het optreden van reacties op de injectieplaats neemt gewoonlijk in de loop van de tijd af.
Afsterven van weefsel (necrose), abscessen, weefselophoping op de injectieplaats komen *soms* voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).
Zie de aanbevelingen in rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” om het risico op injectieplaatsreacties te minimaliseren.
Het kan voorkomen dat de injectieplaats geïnfecteerd raakt (*soms*); de huid kan opzwellen, gevoelig en hard worden en het gebied kan erg pijnlijk worden. Indien u één van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts voor advies.
- Sommige **laboratoriumwaarden** kunnen veranderen. Deze veranderingen worden meestal niet door de patiënt opgemerkt (er zijn geen symptomen) en in het algemeen zijn ze omkeerbaar en mild. In de meeste gevallen is speciale behandeling ervan niet noodzakelijk.
Het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes kunnen elk afzonderlijk afnemen

(*zeer vaak*) of allemaal tegelijkertijd (*zelden*). Mogelijke symptomen als gevolg van deze veranderingen kunnen moeheid, verminderd vermogen om infecties tegen te gaan, bloeduitstortingen of onverklaarbare bloedingen zijn. Onderzoeken van de leverfunctie kunnen verstoord zijn (*zeer vaak*). Leverontstekingen zijn ook gemeld (*soms*). Indien u echter verschijnselen ervaart die op een leveraandoening wijzen, zoals een verlies van eetlust gepaard gaande met andere verschijnselen zoals misselijkheid, braken of geelzucht neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie hierboven “Informeer direct uw arts...”).

- Een **schildklierafwijking** komt *soms* voor. De schildklier kan of te hard of te langzaam werken. Deze veranderingen in schildklierwerking zullen vrijwel nooit door de patiënt als symptomen ervaren worden. Uw arts kan echter, waar nodig, onderzoek aanbevelen.
- **MS pseudo-relaps** (*frequentie onbekend*): Het is mogelijk dat u in het begin van uw behandeling met Rebif symptomen ervaart, welke lijken op een multipele sclerose relaps. Bijvoorbeeld, uw spieren kunnen erg gespannen of zwak aanvoelen, u belemmerend vrij te bewegen. In sommige gevallen worden zulke symptomen geassocieerd met koorts of griepachtige verschijnselen zoals hierboven beschreven. Als u een van deze bijwerkingen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Hoofdpijn

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Slapeloosheid (moeilijkheden om te slapen)
- Diarree, misselijkheid en braken
- Jeuk, huiduitslag
- Spier- en gewrichtspijn
- Moeheid, koorts, koude rillingen
- Haaruitval

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen):

- Netelroos
- Epileptische aanvallen
- Leverontsteking (hepatitis)
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Bloedstolsels in de bloedvaten, zoals diepe adertrombose
- Netvliesaanandoeningen (achterkant van het oog), zoals ontsteking of bloedstolsels met daaruit voortkomende aanandoeningen aan het gezichtsvermogen (afwijkingen of verlies van het gezichtsvermogen)
- Meer zweten

Zelden (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen):

- Zelfmoordpoging
- Ernstige huidreacties – sommige met slijmvliesbeschadigingen
- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstortingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.
- Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus: een bijwerking bij langdurig gebruik van Rebif. De symptomen die kunnen optreden, zijn spierpijn, gewrichtspijn en zwelling en huiduitslag. Er kunnen ook andere verschijnselen bij u optreden, zoals koorts, gewichtsverlies en moeheid. Doorgaans verdwijnen de symptomen binnen één of twee weken nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Nierproblemen, waaronder littekenvorming waardoor uw nierfunctie kan afnemen. Als u enkele van de volgende symptomen, of al deze symptomen, krijgt:
 - schuimende urine
 - moeheid
 - zwellend, vooral in de enkels en oogleden, en gewichtstoename.
 Neem contact op met uw arts, want dit kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor interferon- β (frequentie onbekend):

- Duizeligheid
- Zenuwachtigheid
- Verlies van eetlust
- Verwijding van de bloedvaten en hartkloppingen
- Onregelmatigheden en/of wijzigingen in de menstruatie.
- Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Rebif.

U dient de behandeling niet te beëindigen of te wijzigen zonder advies van uw arts in te winnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. (Om toevallig bevroren te voorkomen niet in de nabijheid van het vriesvak leggen).

Voor gebruik buitenshuis mag u 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 vóór de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er enige zichtbare tekenen van bederf zijn, bv. als de oplossing niet meer helder is of als die deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon- β -1a.
 - Elke 8,8 microgram voorgevulde pen bevat 8,8 microgram interferon- β -1a (2,4 miljoen IE).
 - Elke 22 microgram voorgevulde pen bevat 22 microgram interferon- β -1a (6 miljoen IE).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, poloxamer 188, l-methionine, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Rebif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rebif 8,8 microgram is een oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,2 ml oplossing.

Rebif22 microgram is beschikbaar als oplossing voor injectie in voor zelftoediening geschikte, voorgevulde pennen. De voorgevulde pen is kant en klaar voor gebruik en bevat 0,5 ml oplossing.

Rebif is een heldere tot opalescente oplossing.

Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram worden geleverd in een startverpakking welke is bedoeld voor gebruik gedurende de eerste 4 weken van behandeling, gedurende welke de geleidelijk toenemende dosis Rebif wordt aanbevolen.

De startverpakking voor 1 maand bevat zes Rebif 8,8 microgram voorgevulde pennen en zes Rebif 22 microgram voorgevulde pennen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg,

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska

Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356-22-588600

Nederland

Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România

Merck România SRL
Tel: +40 21 319 88 50

Slovenija

MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

RebiDose gebruiksaanwijzing

HOE REBIF VOORGEVULDE PEN (RebiDose) TE GEBRUIKEN

- Deze rubriek vertelt u hoe de RebiDose te gebruiken.
- Rebif wordt toegediend door onderhuidse injectie (subcutaan).
- Gebruik elke RebiDose slechts eenmalig,
- De eerste injectie(s) moet(en) worden gegeven onder toezicht van een gekwalificeerde verpleegkundige of andere deskundige (arts). Na een adequate training daarvoor gekregen te hebben kunt u zelf, een familielid, vriend of zorgverlener de RebiDose gebruiken om het geneesmiddel thuis toe te dienen. Als u vragen hebt over hoe u de injectie moet toedienen, vraag dan hulp aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Lees alle navolgende aanwijzingen aandachtig door voordat u de RebiDose gebruikt.**

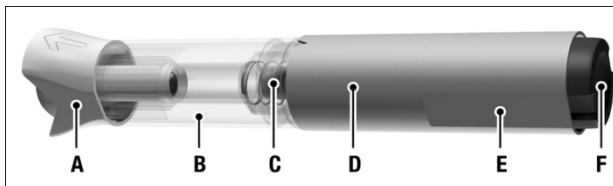
Benodigheden

Om bij u zelf een injectie te kunnen toedienen, hebt u het volgende nodig:

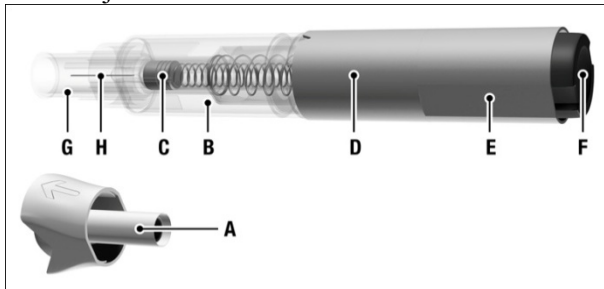
- een nieuwe RebiDose en
- alcoholdoekjes of gelijksoortige doekjes.
- een droog watje of gaasje

Hieronder vindt u een afbeelding van de RebiDose.

Vóór de injectie



Na de injectie



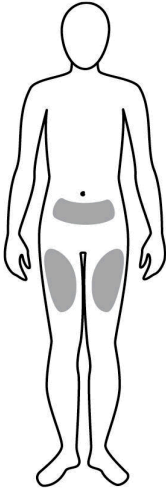
- A. Dop
- B. Transparant venster
- C. Plunjer
- D. Etiket
- E. Penbasis
- F. Knop
- G. Veiligheidsbescherming
- H. Naald

Voordat u begint

- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Trek de plastic folie van de blisterverpakking en neem de RebiDose uit de verpakking.

- Controleer in het transparante venster hoe RebiDose er uitziet. Het moet een heldere tot opaalachtige oplossing zijn, zonder deeltjes en zonder enig zichtbaar teken van bederf. Als er deeltjes zijn of andere zichtbare tekenen van bederf, gebruik de oplossing dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.
- Controleer de vervaldatum op het etiket van de RebiDose of op de buitenverpakking (aangeduid met "EXP"). Gebruik de RebiDose niet als de vervaldatum verstreken is.

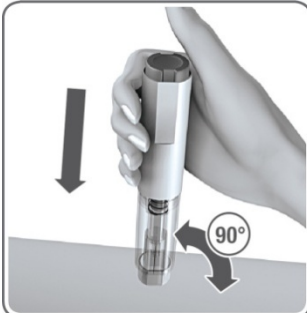
Waar te injecteren met de RebiDose



- Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten. Uw arts zal u van advies dienen ten aanzien van mogelijke plekken (geschikte plekken zijn o.a. de bovenkant van de dij en de onderbuik).
- Houd bij waar u hebt gespoten en wissel steeds van injectieplaats, zodat u niet te vaak op dezelfde plek inspuit. Dit is om het risico op huidbeschadiging (necrose) te minimaliseren.
- N.B.: Gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; bespreek uw bevindingen met uw arts of een verpleegkundige.

Hoe te injecteren met de RebiDose

- Verwijder de dop pas **net vóór** u de injectie gaat toedienen.
- Gebruik vóór de injectie een alcoholdoekje om de huid van de injectieplaats te reinigen. Laat de huid vervolgens drogen. Op de huid achtergebleven alcohol kan een stekend gevoel geven.



- Houd de RebiDose bij de penbasis vast en gebruik uw andere hand om de dop te verwijderen.
- Houd de RebiDose in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats. Duw de pen tegen uw huid tot u weerstand voelt. Hierdoor wordt de knop ontgrendeld.

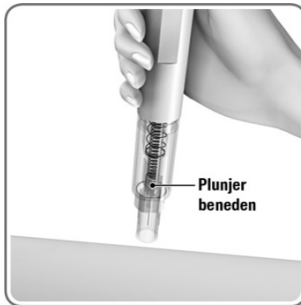


- Blijf goed op de huid drukken en druk met uw duim op de knop. U hoort een klik die erop wijst dat de injectie start; de plunjer zal nu in beweging komen. Blijf de RebiDose gedurende ten minste 10 seconden tegen de huid drukken zodat het geneesmiddel volledig wordt geïnjecteerd. Als de injectie is gestart, hoeft u de knop niet meer met uw duim naar beneden te drukken.



- Verwijder de RebiDose van de injectieplaats. De veiligheidsbescherming omhult automatisch de naald en vergrendelt die zodat u beschermd bent tegen de naald.

Na de injectie



- Kijk door het transparante venster om zeker te zijn dat de plunjer zich naar beneden heeft verplaatst, zoals aangeduid op de afbeelding.
- Controleer visueel of er geen vloeistof is achtergebleven. Als er nog vloeistof is achtergebleven, is niet alles van het geneesmiddel geïnjecteerd en moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen voor hulp.

- Masseer de injectieplaats zachtjes met een plukje watten of een gaasje.
- Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte RebiDose, omdat de naald nu bedekt is door de veiligheidsbescherming. **Steek uw vingers niet in de veiligheidsbescherming.**
- De RebiDose is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag **nooit** opnieuw worden gebruikt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, gooit u direct de RebiDose weg. Vraag uw arts of apotheker hoe u veilig de RebiDose kunt afvoeren.

Indien u verder nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in