



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4946

BUENOS AIRES, 19 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-003948-15-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REBIF N.F./ INTERFERON BETA-1-A RECOMBINANTE HUMANO, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 54.701.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes aun certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 253 a 254 y 255 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de la evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Handwritten signature and initials: "Kcl" and a large scribble.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4940

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los
Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada REBIF N.F./ INTERFERON BETA-1-A RECOMBINANTE HUMANO, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 54.701, propiedad de la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas: 68 a 79, 80 a 91 y 92 a 103 para prospectos; 119 a 126, 127 a 134 y 135 a 142 para información para el paciente para jeringas pre-llenadas, desglosándose las fojas 68 a 79 y 119 a 126 respectivamente y a fojas: 153 a 164, 165 a 176, 177 a 188 para prospectos; 204 a 212, 213 a 221 y 222 a 230 para información para el paciente para cartuchos multidosis, desglosándose las fojas 153 a 164 y 204 a 212 respectivamente.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante N° 5027/08 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el Artículo 1º.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse el Certificado N° 54.701 en los términos de la Disposición 6077/97.

ref. *ner*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4946

ARTÍCULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-003948-15-7

DISPOSICIÓN N°

4346

mer

fp


ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **4946** los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.701 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: REBIF N.F./ INTERFERON BETA-1-A RECOMBINANTE HUMANO

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5027/08

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004734-08-6

DATO A AUTORIZAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 0145/14	Fojas 68 a 79, 80 a 91 y 92 a 103, desglosándose las fojas 68 a 79 para jeringas pre-llenadas. Fojas 153 a 164, 165 a 176 y 177 a 188, desglosándose las fojas 153 a 164 para cartuchos multidosis

for Merck



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

INFORMACION PARA EL PACIENTES	Anexo de Disposición N° 0145/14	Fojas 119 a 126, 127 a 134 y 135 a 142, desglosándose las fojas 119 a 126 para jeringas pre-llenadas. Fojas 204 a 212, 213 a 221 y 222 a 230, desglosándose las fojas 204 a 212 para cartuchos multidosis.
----------------------------------	------------------------------------	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.701 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **19 JUN 2015**

Expediente N° 1-47-0000-003948-15-7

DISPOSICION N°

RCR

4946

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp

**Rebif NF Multidosis 22 y 44 µg
Interferón Beta 1 a Recombinante Humano
22 µg / 0,5 mL
44 µg / 0,5 mL**

Solución inyectable libre de Albúmina en cartuchos multidosis

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho multidosis contiene:

Rebif NF 22 µg

Interferón Beta-1a	66 µg
Alcohol bencílico	7,5 mg
Manitol	67,5 mg
L-Metionina	0,18 mg
Poloxámero 188	0,75 mg
Buffer pH 3,9 de Acetato de sodio 0,01 M c.s.p.	1,5 mL

Cada cartucho pre-llenado contiene 3 dosis de 22 microgramos (6 millones de UI*) de Interferón beta-1a**

Rebif NF 44 µg

Interferón Beta-1a	132 µg
Alcohol bencílico	7,5 mg
Manitol	67,5 mg
L-Metionina	0,18 mg
Poloxámero 188	0,75 mg
Buffer pH 3,9 de Acetato de sodio 0,01 M c.s.p.	1,5 mL

Cada cartucho pre-llenado contiene 3 dosis de 44 microgramos (12 millones de UI*) de Interferón beta-1a**

*Millones de unidades internacionales, se determina utilizando el bioensayo citopático (CPE) frente a un estándar interno de IFN beta-1a, que se referencia frente a un estándar internacional el NIH (GB-23-902-531)

**producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO-K1)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

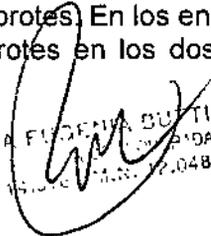
Rebif NF 22 µg

Rebif NF 22 µg está indicado para el tratamiento de

- los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

MB

MARIA ELEONORA BUTTI
 D.R. 18/04/2011 N. 17/048
 M.P. 18/04/2011 N. 17/048



No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejen de presentar actividad de brotes (ver sección Propiedades farmacodinámicas). 154

Rebif NF 44 µg

Rebif NF 44 µg está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con un episodio aislado de desmielinización con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos, y si se ha determinado que hay un alto riesgo de desarrollo de esclerosis múltiple clínicamente definitiva.
- los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejen de presentar actividad de brotes (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03 AB07

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif NF (Interferón beta-1a) comparte la misma secuencia de aminoácidos con el Interferón beta humano endógeno. Se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

El interferón beta-1^a induce marcadores de respuesta biológica (p.ej. actividad 2', 5' -OAS, neopterina y beta 2-microglobulina) tras la administración de dosis subcutáneas a voluntarios sanos. El tiempo hasta las concentraciones máximas tras una sola administración subcutánea fue de 24 a 48hs para la neopterina, la beta 2-microglobulina y la 2', 5' -OAS, de 12 horas para MX1 y de 24 horas para la expresión génica OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similares para la mayoría de estos marcadores tras la primera y la sexta administración

El mecanismo de acción preciso de Rebif NF en la esclerosis múltiple todavía se está investigando.

Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con Rebif® NF en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes reclutados en el ensayo tenían al menos dos lesiones clínicamente silentes en el escáner mediante RMI ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial. Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

Se aleatorizó a los pacientes, según un protocolo de doble ciego, recibiendo Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana, Rebif® NF 44 microgramos una vez a la semana o placebo. En caso de producirse un segundo episodio clínico desmielinizante que confirmase la existencia de una esclerosis múltiple definitiva, se cambiaba a los pacientes a la posología recomendada de Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana según un protocolo de

tratamiento abierto, al tiempo que se mantenía el enmascaramiento con respecto a la aleatorización inicial. Los resultados de eficacia de Rebif® NF 44 microgramos administrados tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106			
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33			
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001

* 3/s: tres veces por semana

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Esclerosis múltiple recidivante-remitente

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif NF en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3-12 millones de UI), administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a la dosis autorizada, Rebif NF 44 y 22 microgramos disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0 – 5,0 al inicio. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde, se redujo desde el 39 % (placebo) hasta el 30% (Rebif NF 22 microgramos) y hasta el 27% (Rebif NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif NF 44 microgramos, por comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif NF 22 ó Rebif NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3 – 6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8

semanas anteriores, Rebif NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran tenido brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (datos combinados para Rebif NF 22 microgramos y 44 microgramos). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Rebif NF no se ha investigado todavía en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no debe utilizarse en dichos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el Interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif NF produce una exposición equivalente al Interferón beta.

Distribución

Tras inyecciones subcutáneas repetidas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif se observaron concentraciones máximas después de 3-8 horas.

Eliminación

Tras dosis subcutáneas repetidas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos FC (AUC_{tau}) y C_{max} aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

Metabolismo

El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Rebif NF.

Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos no mostró ninguna evidencia de trastornos de la reproducción. Según las observaciones realizadas con otros interferones alfa y beta, no puede descartarse un aumento del riesgo de aborto. No se dispone de información sobre los efectos del Interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Rebif está disponible en las siguientes concentraciones: 22 microgramos y 44 microgramos.

La posología recomendada de Rebif es 44 microgramos administrada 3 veces por semana por vía subcutánea. Una dosis menor de 22 microgramos, también administrada 3 veces por semana por vía subcutánea, es recomendada para pacientes que no toleran la dosis mayor a criterio del especialista tratante.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif NF de modo de lograr que aparezca taquifilaxia (tolerancia) y que disminuyan las reacciones adversas, se recomienda que la dosis al inicio sea de 8,8 microgramos por vía subcutánea y que ésta sea incrementada en un período de 4 semanas la dosis objetivo, de acuerdo al siguiente esquema:

	Ajuste recomendado (% de dosis final)	Ajuste de dosis Rebif NF 44 µg 3 veces por semana
Semana 1-2	20%	8,8 microgramos tres veces por semana (0,1 ml de 44 microgramos; 0,2 ml de 22 microgramos)
Semana 3-4	50%	22 microgramos tres veces por semana (0,25 ml de 44 microgramos)
A partir de la semana 5	100%	44 microgramos tres veces por semana

Primer evento desmielinizante

La posología para los pacientes que han experimentado un primer evento desmielinizante es de 44 µg de Rebif NF administrado 3 veces por semana por vía subcutánea.

Esclerosis múltiple recidivante-remite

La posología recomendada de Rebif NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

Forma de administración

Rebif NF solución inyectable en cartucho está diseñado para un uso multidosis y sólo debe utilizarse con el dispositivo de autoinyección RebiSmart tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para su administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto y en el folleto que acompaña al dispositivo de autoinyección RebiSmart.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif NF.

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el período de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos.

La seguridad y eficacia de Rebif en niños menores de 12 años de edad no ha sido establecida. Sólo se dispone de datos limitados, pero no se puede realizar una recomendación en cuanto a la posología. Rebif no debe ser utilizado en este grupo etario.

CONTRAINDICACIONES

T

158

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección Embarazo y lactancia)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de Interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal (ver sección Reacciones adversas). Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía trombótica

Casos de microangiopatía trombótica, que se manifiesta como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH) han sido reportados, incluyendo casos fatales. Los eventos fueron reportados en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif NF. Se recomienda el monitoreo de los primeros síntomas, por ejemplo, nuevo comienzo de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia. Se requiere el tratamiento oportuno en caso de PTT / SUH y se recomienda la interrupción del tratamiento con Rebif NF.

Pacientes con depresión o ideación suicida

Rebif NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver sección Contraindicaciones). Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif NF (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Enfermedad convulsiva

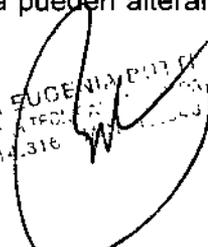
Rebif NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas).

Enfermedad cardíaca

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con Interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con Interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presentan cardiopatías.

Necrosis del sitio de inyección

MARIA EUGENIA PIERRE
E. C. CATEDRADA
M.P. 14.316



En algunos pacientes que utilizan Rebif NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección (ver sección Reacciones adversas). Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3 % de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN). En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos.

El tratamiento con Rebif NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática (ver sección Reacciones adversas).

Rebif NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave (ver sección Reacciones adversas), incluyendo insuficiencia hepática aguda. La mayoría de los casos de daño hepático grave ocurren dentro de los primeros seis meses de tratamiento. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Anormalidades en estudios de laboratorio

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea (ver sección Reacciones adversas).

Falla renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre Interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes frente al Interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al Interferón beta-1a, de forma persistente.

La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al Interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif NF, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe reevaluar el cociente beneficio/riesgo del tratamiento continuado con Rebif NF.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de "anticuerpos positivos", limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria. Rebif NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en dichos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños hasta 3 años de edad.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con (Interferón beta-1a) en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Embarazo y lactanciaMujeres con posibilidad de embarazo

Abril 2015

MB

MARIA EUGENIA BUTTI
 DIRECCIÓN TÉCNICA DE FARMACIA
 M.P. 12.316 C.I.N. 12.044

Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente queda embarazada o planifica quedar embarazada mientras utiliza Rebif NF, debe ser informada de los peligros potenciales y debe considerarse la posibilidad de (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).discontinuar la terapia. En pacientes embarazadas con una tasa alta de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con Rebif NF debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

Embarazo

Existe una información limitada sobre el uso de Rebif NF en el embarazo. Por tanto, durante el embarazo está contraindicado el inicio del tratamiento (ver sección Contraindicaciones).

Lactancia

Se desconoce si RebifNF se excreta en la leche humana, pero por la posibilidad de aparición de reacciones adversas graves en los lactantes se debe decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento con RebifNF.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, relacionadas con el uso de Interferón beta (por ej. mareos), podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria (ver sección Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más prominentes al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70 % de los pacientes tratados con Rebif NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30 % de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif NF puede disminuirse o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas expuestas han sido identificadas a partir de estudios clínicos así como de reportes post-comercialización (un asterisco [*] indica las reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización). Las siguientes definiciones aplican a la terminología en cuanto a frecuencia utilizada de aquí en adelante:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

- Muy raras <1/10.000
- Frecuencia no conocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles

162

*Reacciones adversas identificadas mediante farmacovigilancia después de la comercialización (frecuencia no conocida)

El Interferón beta presenta cierto potencial para causar daño hepático grave. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce.

La mayoría de los casos de daño hepático grave se produjeron en los primeros seis meses de tratamiento. No se han identificado factores de riesgo específicos. El tratamiento con Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de insuficiencia hepática (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
 Raro: Microangiopatía trombótica incluyendo Purpura trombocitopenica trombótica/Síndrome urémico hemolítico *, pancitopenia*

Trastornos endócrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea, más a menudo presente como hipotiroidismo o hipertiroidismo

Trastornos del sistema inmune

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Incremento asintomático de transaminasas
 Frecuente: Incremento grave de transaminasas
 Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia*
 Raros: Falla hepática*, hepatitis autoinmune*

Trastornos siquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio
 Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea
 Poco frecuentes: Convulsiones*
 Frecuencia desconocida: Síntomas neurológicos transitorios (a saber: hipoestesia, espasmos musculares, parestesia, dificultad al caminar, rigidez musculoesquelética) que puede imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*

Trastornos de la visión

Poco frecuentes: Trastornos vasculares de la retina (a saber: retinopatía, manchas algodonosas, obstrucción de arteria o vena de la retina)*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Eventos tromboembólicos*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea*

MB

MARIA EUGENIA BUTTI
 DIRECTORA TECNICA AREA
 M.P. 14.016 - 12.048

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náusea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, erupción, erupción eritematosa, erupción máculo-papular, alopecia*

Poco frecuente: Urticaria*

Raros: Edema de Quincke's (angio-edema)*, eritema multiforme*, reacciones de la piel del tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos

Frecuente: Mialgia, artralgia

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuentes: Inflamación del sitio de inyección, reacción del sitio de inyección, síntomas pseudogripales.

Frecuentes: Dolor en el sitio de inyección, fatiga, asperezas, fiebre

Poco frecuentes: Necrosis del sitio de inyección, Tumefacción del sitio de inyección, absceso del sitio de inyección, infección del sitio de inyección*, aumento de sudoración*

Raros: Celulitis del sitio de inyección*

Efectos de la clase

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, mareos, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia. Puede producirse un aumento de la formación de auto-anticuerpos durante el tratamiento con Interferón beta.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el cartucho en el envase original para protegerlo de la luz.

El dispositivo de autoinyección RebiSmart con el cartucho prellenado de RebiF NF debe conservarse en heladera (entre 2°C y 8°C) dentro de su caja de almacenamiento de dispositivos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en un cartucho pre-llenado está lista para su uso con el dispositivo de autoinyección RebiSmart. Para consultar la conservación del dispositivo de autoinyección con el cartucho, ver la sección "Precauciones especiales de conservación".

Para uso multidosis. Sólo deben utilizarse soluciones de claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

Después de la primera inyección utilizar en los siguientes 28 días.

MB

MARIA EUGENIA BAITTI
DIRECTORA TÉCNICA/ANEXO
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

4946

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

164

**Advertencias de éste y todos los medicamentos
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el tratamiento sin indicación del médico.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos

En caso de sobredosis concorra al centro asistencial más próximo

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 4 cartuchos de 22 mcg/0,5 mL.

Envases conteniendo 4 cartuchos de 44 mcg/0,5 mL.

Elaborado en Suiza por: Merck Serono S.A. Zone Industrielle de l'Ouriettaz, Aubonne, Suiza.

Acondicionado en Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Ruta 8, km. 17500, Montevideo-Uruguay.

Importado y Distribuido por:

Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Buenos Aires.

Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro: 54.701

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 14316 - M.M. 12.048

Fecha de última revisión: Abril 2015

Fuente: SmPC - MDS 9.0

NB

Proyecto de Prospecto: información para el paciente

119

Rebif NF 22 y 44 µg
Interferón Beta 1 a Recombinante Humano
22 µg / 0,5 mL
44 µg / 0,5 mL

Solución inyectable libre de Albúmina en jeringas pre-llenadas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rebif NF y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif NF
3. Cómo usar Rebif NF
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rebif NF
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rebif NF y para qué se utiliza

Rebif NF pertenece a una clase de medicamentos conocidos como interferones. Son sustancias naturales que transmiten mensajes entre las células. Los interferones son producidos por el organismo y juegan un papel esencial en el sistema inmunitario. A través de mecanismos que no se conocen totalmente, los interferones ayudan a limitar el daño del sistema nervioso central asociado a la esclerosis múltiple.

Rebif NF es una proteína soluble altamente purificada, que es similar al interferón beta natural producido por el cuerpo humano.

Rebif NF se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que disminuye el número y gravedad de los brotes y que retrasa la progresión de la incapacidad. Rebif NF 44 microgramos también está aprobado para su uso en pacientes que han experimentado un evento clínico aislado que es considerado como probable de ser el primer signo de esclerosis múltiple.

Abril 2015

CM

MARIA EUGENIA PUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.P. 14316 - P.N. 12.046

Página 1 de 8

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif NF

120

No use Rebif NF

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada (ver Embarazo y lactancia).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

Advertencias y precauciones

- Rebif NF sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif NF, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado "Cómo usar Rebif NF" para disminuir al mínimo el riesgo de necrosis en la zona de inyección (rotura de la piel y destrucción de los tejidos) que se han comunicado en pacientes tratados con Rebif NF. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif NF si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.
- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en pequeños vasos sanguíneos. Su médico puede solicitar el monitoreo de su presión sanguínea, la sangre (recuento de plaquetas) y la función renal

Informe a su médico si padece alguna enfermedad de

- la médula ósea,
- riñón,
- hígado,
- corazón,
- tiroides,
- o si ha padecido depresión,
- o si presenta historia de crisis epilépticas,

de modo que el médico pueda controlar estrictamente su tratamiento y cualquier posible empeoramiento de estas enfermedades.

Uso de Rebif NF con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular debe informar a su médico de si está usando antiepilépticos o antidepresivos.

Embarazo y lactancia

No debe iniciar el tratamiento con Rebif NF si está embarazada. Si está en edad de poder quedar embarazada, debe utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras esté en tratamiento con Rebif NF. Si se queda embarazada o está planeando un embarazo mientras utiliza Rebif NF consulte con su médico.

Antes de tomar el medicamento, debe informar a su médico si está amamantando. No se recomienda el uso de Rebif NF durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Los efectos de la propia enfermedad o de su tratamiento pueden influir sobre su capacidad para conducir o usar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

Rebif NF contiene alcohol bencílico

Rebif NF contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

3. Cómo usar Rebif NF

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis

Para pacientes que han experimentado un evento clínico aislado:

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana para adultos y adolescentes a partir de 16 años.

Pacientes con esclerosis múltiple:

La dosis usual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrado tres veces por semana en adultos y adolescentes a partir de 16 años. Una dosis más baja, de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada tres veces por semana se recomienda para:

- los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.
- los adolescentes a partir de 12 años.

Rebif NF debe administrarse tres veces por semana y, si es posible:

- los mismos tres días de cada semana (separados como mínimo 48 horas; por ejemplo, lunes, miércoles y viernes);
- a la misma hora del día (preferentemente por la tarde).

Método de administración

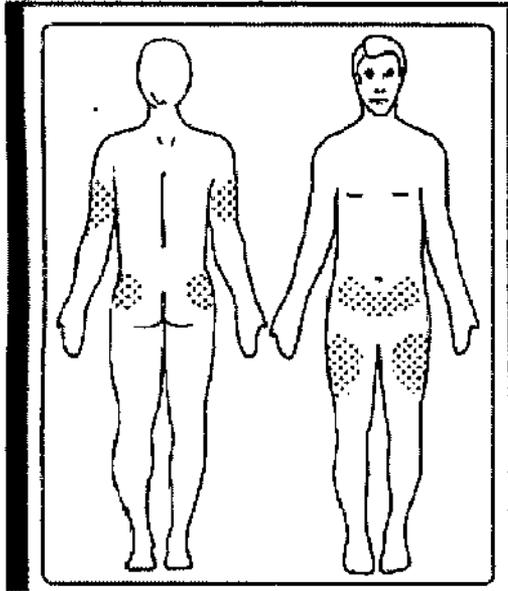
Rebif NF debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel).

La(s) primera(s) inyección(es) debe(n) administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario adecuadamente cualificado. Tras recibir el entrenamiento adecuado, usted, un miembro de su familia, amigo o persona encargada de su cuidado puede usar jeringas de Rebif NF para administrar el medicamento en su domicilio. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

Para la administración de Rebif NF lea atentamente las siguientes instrucciones:

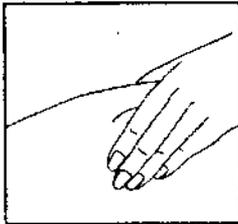
Este medicamento es para un solo uso. Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

Cómo inyectar Rebif NF

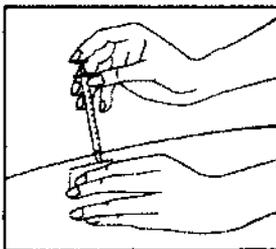


- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre y otras según se indica en la figura adjunta). Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada, a fin de reducir al mínimo el riesgo de necrosis en el lugar de inyección. **NOTA:** no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional de la salud sobre cualquier cosa que observe.

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque la jeringa de Rebif NF de su envoltorio, quitando la cubierta de plástico.
- Antes de realizar las inyecciones utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección. Deje que se seque la piel. Si queda algo de alcohol en la piel, puede notar una sensación de escozor.



- Pellizque suavemente la piel alrededor de la zona de inyección (para levantarla un poco).
- Apoyando la muñeca en la piel próxima a la zona, introduzca la aguja directamente en la piel en ángulo recto, con un movimiento rápido y firme.



- Inyecte el medicamento presionando de forma lenta y sostenida (empuje el émbolo hasta el final, hasta que la jeringa esté vacía).
- Mantenga una torunda en el lugar de inyección. Retire la aguja de la piel.

- Masajee suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.
- Elimine todo el material utilizado: una vez que haya acabado de ponerse la inyección, deseche inmediatamente la jeringa en un recipiente apropiado para ello.

Si usa más Rebif NF del que debe

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

Abril 2015

NB

MARIA EUGENIA BLATTI
DIRECTORA GENERAL APODERADA
M.P. 1.310 - M.N. 12.048

123
Ante le eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si olvidó usar Rebif NF

Si olvida aplicarse una inyección, continúe inyectándose a partir del día en que le toque la próxima dosis. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Rebif NF

Puede que los efectos de Rebif NF no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif NF sino continuar usándolo regularmente para lograr el resultado deseado. Si no está seguro de las ventajas, consulte a su médico.

No debe interrumpir el tratamiento sin haber hablado antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente e interrumpa el tratamiento con Rebif NF si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad).** Contacte con su médico o solicite atención médica urgente si inmediatamente después de la administración de Rebif NF sufre dificultades para respirar que pueden acompañarse de hinchazón en la cara, labios, lengua y garganta, urticaria, picor por todo el cuerpo y sensación de debilidad y fatiga. Estas reacciones son *raras* (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes posibles síntomas de un **problema de hígado**: ictericia (coloración amarillenta de la piel o de las partes blancas de los ojos), picor generalizado, pérdida de apetito acompañado de náuseas y vómitos y facilidad para hacerse contusiones en la piel. Los problemas de hígado graves pueden asociarse con otros síntomas como dificultades para concentrarse, somnolencia y confusión.
- La **depresión** es *frecuente* (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes tratados de esclerosis múltiple. Si se siente **deprimido o experimenta pensamientos de suicidio**, avise inmediatamente a su médico.

Consulte a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Los síntomas parecidos a los de la gripe**, tales como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolores musculares y de articulaciones, cansancio y náuseas son *muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Estos síntomas son normalmente leves, y más frecuentes al inicio del tratamiento, disminuyendo con el uso continuado. Para ayudar a reducir estos síntomas su médico puede recomendarle la

MB

administración de un analgésico antes de cada dosis de Rebif NF y a las 24h de cada inyección.

129

- **Las reacciones en la zona de inyección**, que incluyen enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor y fragilidad de la piel son *muy frecuentes*. La aparición de reacciones en la zona de inyección disminuye generalmente con el paso del tiempo. La destrucción de los tejidos (necrosis), la aparición de abscesos y de masas en la zona de inyección son *poco frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas). Vea las recomendaciones en "Advertencias y precauciones" para minimizar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La zona de inyección puede infectarse (*poco frecuente*); la piel puede llegar a estar inflamada, dolorida y endurecida, y el área podría estar muy dolorida. Si experimenta alguno de estos síntomas contacte con su médico.
- Los resultados de algunos **análisis** pueden modificarse. Estos cambios generalmente no son percibidos por el paciente (no tiene síntomas), son generalmente reversibles y leves, y muchos de ellos no requieren un tratamiento particular. El número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas puede disminuir de forma individual (*muy frecuente*) o todos a un tiempo (*raro*). Los posibles síntomas asociados a estos cambios pueden incluir cansancio, disminución de la capacidad de reaccionar a infecciones, moretones o sangrado de causa desconocida. Las funciones del hígado pueden verse alteradas (*muy frecuente*). Se han comunicado casos de inflamación del hígado (*poco frecuente*). Si experimenta algún síntoma que sugiera un trastorno del hígado, como pérdida de apetito acompañada de otros síntomas tales como náuseas, vómitos, ictericia, contacte con su médico inmediatamente (ver arriba "Informe a su médico inmediatamente").
- **La disfunción del tiroides** es *poco frecuente*. La glándula tiroides puede funcionar tanto en exceso como de forma insuficiente. Estos cambios de la actividad del tiroides no son percibidos por los pacientes como síntomas de un trastorno, pero su médico puede recomendarle un análisis si lo considera oportuno.
- **Pseudo recaída (o falsa recaída) de la esclerosis múltiple** (*frecuencia desconocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif NF experimente síntomas parecidos a una recaída de esclerosis múltiple. Por ejemplo, puede notar sus músculos tensos o muy débiles, impidiendo el movimiento libre. En algunos casos, estos síntomas se asocian con fiebre o síntomas parecidos a los de la gripe tal y como se han descrito arriba. Si nota alguno de estos efectos adversos consulte con su médico.

Otros posibles efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes:

- Dolor de cabeza.

Frecuentes:

- Insomnio (dificultad para dormir)
- Diarrea, náuseas, vómitos
- Ictericia, sarpullidos (erupciones en la piel)
- Dolor muscular y de articulaciones
- Fatiga, fiebre y escalofríos
- Pérdida de cabello.

Poco frecuentes:

Abril 2015

MARIA EUGENIA ALTI
DIRECCIÓN DE REGISTRO Y COOPERADA
M.P. 14.000 M.N. 12.048

- Urticaria
- Crisis epilépticas
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Dificultades para respirar
- Coágulos de sangre tales como trombosis venosa profunda
- Alteraciones de la retina (fondo de ojo) tales como inflamación, coágulos de sangre con los consiguientes trastornos de la visión (alteraciones de la visión, pérdida de la visión)
- Aumento de la sudoración.

Raros:

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Formación de coágulos de sangre en pequeños vasos sanguíneos puede ocurrir en Púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico: alteración que puede provocar pequeños coágulos de sangre, moretones, sangrado, disminución de plaquetas, anemia, debilidad extrema y alteraciones renales
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif NF. Sus síntomas pueden incluir dolor muscular, dolor e hinchazón de articulaciones y sarpullidos. También puede presentar otros signos como fiebre, pérdida de peso y fatiga. Los síntomas habitualmente desaparecen en el plazo de una o dos semanas después de la suspensión del tratamiento.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia desconocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.

No debe terminar o cambiar el tratamiento sin el consejo de su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Rebif NF

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de EXP:.

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa cualquier signo visible de deterioro como si la solución ya no es clara o si contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rebif NF

Abril 2015

NB

MARIA EUCENIA BRITO
 DIRECTORA GENERAL
 M.P. 11-01-2015



- El principio activo es interferón beta-1a. Cada jeringa contiene 44 microgramos, correspondiente a 12 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a y 22 microgramos correspondientes a 6 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a, dependiendo si se trata de la presentación de 44 microgramos o 22 microgramos.
- Los demás componentes son manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rebif NF se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada con una aguja fija para auto-administración. La solución de Rebif NF es clara a opalescente. La jeringa precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución. Rebif NF se presenta en envases de 3 y 12 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Elaborado en Suiza por: Merck Serono S.A., Zone Industrielle de l’Ouriettaz, Aubonne, Suiza.

Acondicionado en Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Ruta 8, km. 17500, Montevideo-Uruguay.

Importa y distribuye:

Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro: 54.701
Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

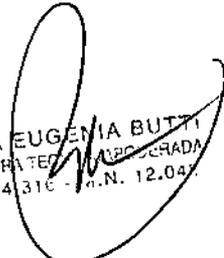
Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

Fecha de última revisión: Abril2015

Fuente: SmPC - MDS 9.0

MARIA EUGENIA BUTTI
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 14316 - N.N. 12.047




4946

68

PROYECTO DE PROSPECTO

Rebif NF 22 y 44 µg
Interferón Beta 1 a Recombinante Humano
22 µg / 0,5 mL
44 µg / 0,5 mL

Solución inyectable libre de Albúmina en jeringas pre-llenadas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rebif NF 22 µg

Cada jeringa pre-llenada contiene:

Interferón Beta 1 a Recombinante	22,00 µg
Excipientes:	
Manitol	22,50 mg
Poloxámero 188	0,25 mg
L-Metionina	0,06 mg
Alcohol bencílico	2,50 mg
Buffer pH 4,2 de Acetato de sodio 0,01 M c.s.p.	0,50 mL

Cada jeringa pre-llenada (0,5 mL) contiene 22 microgramos (6 millones de UI*) de Interferón beta-1a**.

Rebif NF 44 µg

Cada jeringa pre-llenada contiene:

Interferón Beta 1 a Recombinante	44,00 µg
Excipientes:	
Manitol	22,50 mg
Poloxámero 188	0,25 mg
L-Metionina	0,06 mg
Alcohol bencílico	2,50 mg
Buffer pH 4,2 de Acetato de sodio 0,01 M c.s.p.	0,50 mL

Cada jeringa pre-llenada (0,5 mL) contiene 44 microgramos (12 millones de UI*) de Interferón beta-1a**.

*Millones de unidades internacionales valorado mediante el bioensayo del efecto citopático (CPE) frente al patrón interno de IFN beta-1a, que está calibrado frente al patrón internacional del NIH (GB-23-902-531).

**producido por tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO-K1).

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Rebif NF 22 µg

Abril-2015

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA ARCHIVADA
M.P. 14.316 - M.N. 12.078

Rebif NF 22 µg está indicado para el tratamiento de los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejen de presentar actividad de brotes (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Rebif NF 44 µg

Rebif NF 44 µg está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con un episodio aislado de desmielinización con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos, y si se ha determinado que hay un alto riesgo de desarrollo de esclerosis múltiple clínicamente definitiva.
- los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejen de presentar actividad de brotes (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC. : L03AB07

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif NF (Interferón beta-1a) comparte la misma secuencia de aminoácidos con el interferón beta humano endógeno. Se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

El interferón beta-1^a induce marcadores de respuesta biológica (p.ej. actividad 2', 5' -OAS, neopterina y beta 2-microglobulina) tras la administración de dosis subcutáneas a voluntarios sanos. El tiempo hasta las concentraciones máximas tras una sola administración subcutánea fue de 24 a 48hs para la neopterina, la beta 2-microglobulina y la 2', 5' -OAS, de 12 horas para MX1 y de 24 horas para la expresión génica OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similares para la mayoría de estos marcadores tras la primera y la sexta administración

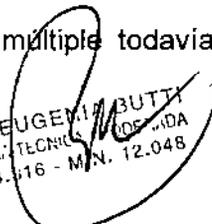
El interferón beta-1^a induce marcadores de respuesta biológica (p.ej. actividad 2', 5' -OAS, neopterina y beta 2-microglobulina) tras la administración de dosis subcutáneas a voluntarios sanos. El tiempo hasta las concentraciones máximas tras una sola administración subcutánea fue de 24 a 48hs para la neopterina, la beta 2-microglobulina y la 2', 5' -OAS, de 12 horas para MX1 y de 24 horas para la expresión génica OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similares para la mayoría de estos marcadores tras la primera y la sexta administración

El mecanismo de acción preciso de Rebif NF en la esclerosis múltiple todavía se está investigando.

Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Abril-2015 

MARIA EUGENIA BUTTI
 DIRECTORA TÉCNICA DE CALIDAD
 M.P. 14.116 - M.N. 12.048



Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con Rebif NF en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes reclutados en el ensayo tenían al menos dos lesiones clínicamente silentes en el escáner mediante RM ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial. Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

Se aleatorizó a los pacientes, según un protocolo de doble ciego, recibiendo Rebif NF 44 microgramos tres veces por semana, Rebif NF 44 microgramos una vez a la semana o placebo. En caso de producirse un segundo episodio clínico desmielinizante que confirmase la existencia de una esclerosis múltiple definitiva, se cambiaba a los pacientes a la posología recomendada de Rebif NF 44 microgramos tres veces por semana según un protocolo de tratamiento abierto, al tiempo que se mantenía el enmascaramiento con respecto a la aleatorización inicial.

Los resultados de eficacia de Rebif NF 44 microgramos administrados tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106			
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33			
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001

* 3/s: tres veces por semana

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Esclerosis múltiple recidivante-remitente

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif NF.

Se evaluó a 1000 pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3-12 millones de UI), administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a la dosis autorizada, Rebif NF 44 microgramos y Rebif NF 22 microgramos disminuyen la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0 – 5,0 al inicio. La proporción de

pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde, se redujo desde el 39 % (placebo) hasta el 30% (Rebif NF 22 microgramos) y hasta el 27% (Rebif NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif NF 44 microgramos, por comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif NF 22 ó Rebif NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3 – 6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran tenido brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (datos combinados para Rebif NF 22 microgramos y 44 microgramos). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Rebif NF no se ha investigado todavía en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no debe utilizarse en dichos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el Interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif NF produce una exposición equivalente al Interferón beta.

Distribución

Tras inyecciones subcutáneas repetidas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif se observaron concentraciones máximas después de 3-8 horas

Eliminación

Tras dosis subcutáneas repetidas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos FC (AUC_{0-24}) y C_{max} aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60

Metabolismo

El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Rebif.

Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos no mostró ninguna evidencia de trastornos de la reproducción. Según las observaciones realizadas con otros interferones alfa y beta, no puede descartarse un aumento del riesgo de aborto. No se dispone de información sobre los efectos del Interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Abril-2015

M3

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA AFRODEZADA
N.º 2.14.316 - M.º 2.048

Página 4 de 12

de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo. 73

Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos.

La seguridad y eficacia de Rebif en niños menores de 12 años no ha sido establecida. Sólo se dispone de información limitada, pero no se puede realizar una recomendación en cuanto a la posología. Rebif no debe utilizarse en este grupo etario.

CONTRAINDICACIONES

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver la sección Embarazo y lactancia).
- Hipersensibilidad conocida al Interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de Interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal (ver sección Reacciones adversas). Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía trombótica

Casos de microangiopatía trombótica, que se manifiesta como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH) han sido reportados, incluyendo casos fatales. Los eventos fueron reportados en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif NF. Se recomienda el monitoreo de los primeros síntomas, por ejemplo, nuevo comienzo de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia. Se requiere el tratamiento oportuno en caso de PTT / SUH y se recomienda la interrupción del tratamiento con Rebif NF.

Pacientes con depresión o ideación suicida

Rebif NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver la sección Contraindicaciones). Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de Interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif NF (ver también las secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Enfermedad convulsiva

Rebif NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia

no está convenientemente controlada con antiepilépticos (ver las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas). 74

Enfermedad cardíaca

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con Interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con Interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis del sitio de inyección

En pacientes que utilizan Rebif NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección (ver sección Reacciones adversas). Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3 % de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN). En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN). El tratamiento con Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática (ver la sección Reacciones adversas).

Rebif NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave (ver sección Reacciones adversas), incluyendo insuficiencia hepática aguda. La mayoría de los casos de daño hepático severo ocurren dentro de los primeros seis meses de tratamiento. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Anormalidades en estudios de laboratorio

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular,

4950

fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Esto debe ser más frecuente cuando se utiliza Rebif 44 microgramos. 75

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea (ver también la sección Reacciones adversas).

Falla renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre Interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes frente al Interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al Interferón beta-1a, de forma persistente.

La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al Interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif NF y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe reevaluar el cociente beneficio/riesgo del tratamiento continuado con Rebif NF.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de "anticuerpos positivos", limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria. Rebif NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en dichos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif NF asociado a medicamentos con un estrecho índice

Abril-2015

M

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA
M.P. 14.316 - 12.048

terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos. 76

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de embarazo

Las mujeres con posibilidad de embarazo deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente queda embarazada o planifica quedar embarazada mientras utiliza Rebif, debe ser informada de los peligros potenciales y debe considerarse la posibilidad de discontinuar la terapia. En pacientes embarazadas con una tasa alta de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con Rebif debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

Embarazo

Existe una información limitada sobre el uso de Rebif NF en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un incremento del riesgo de aborto espontáneo. Por tanto, durante el embarazo está contraindicado el inicio del tratamiento (ver la sección Contraindicaciones).

Lactancia

Se desconoce si Rebif NF se excreta en la leche humana, pero por la posibilidad de aparición de reacciones adversas graves en los lactantes se debe decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento con Rebif NF.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, relacionadas con el uso de Interferón beta (por ej. mareos), podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria (ver la sección Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más prominentes al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70 % de los pacientes tratados con Rebif NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30 % de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif NF puede disminuirse o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Abril-2015

MB

MARIA EUCENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 14/116 - 12.04.15

Página 9 de 12

Las reacciones adversas expuestas han sido identificadas a partir de estudios clínicos así como de reportes post-comercialización (un asterisco [*] indica las reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización). Las siguientes definiciones aplican a la terminología en cuanto a frecuencia utilizada de aquí en adelante:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- Muy raras $< 1/10.000$
- Frecuencia no conocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
 Raro: Microangiopatía trombótica incluyendo Purpura trombocitopenica trombótica/Síndrome urémico hemolítico*, pancitopenia*

Trastornos endócrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea, más a menudo presente como hipotiroidismo o hipertiroidismo

Trastornos del sistema inmune

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Incremento asintomático de transaminasas
 Frecuente: Incremento grave de transaminasas
 Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia*
 Raros: Falla hepática*, hepatitis autoinmune*

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio
 Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea
 Poco frecuentes: Convulsiones*
 Frecuencia no conocida: Síntomas neurológicos transitorios (a saber: hipoestesia, espasmos musculares, parestesia, dificultad al caminar, rigidez musculoesquelética) que puede imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*

Trastornos de la visión

Poco frecuentes: Trastornos vasculares de la retina (a saber: retinopatía, manchas algodinosas, obstrucción de arteria o vena de la retina)*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Eventos tromboembólicos*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea*

MARIA EUGENIA BUTTI
 D.M. 14.350 - 12.00.03

A S 4 6 70

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náusea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, erupción, erupción eritematosa, erupción máculo-papular, alopecia*

Poco frecuente: Urticaria*

Raros: Edema de Quincke's (angio-edema)*, eritema multiforme*, reacciones de la piel del tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos

Frecuente: Mialgia, artralgia

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuentes: Inflamación del sitio de inyección, reacción del sitio de inyección, síntomas pseudogripales.

Frecuentes: Dolor en el sitio de inyección, fatiga, asperezas, fiebre

Poco frecuentes: Necrosis del sitio de inyección, tumefacción del sitio de inyección, absceso del sitio de inyección, infección del sitio de inyección*, aumento de sudoración*

Raros: Celulitis del sitio de inyección*

Efectos de la clase

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, mareos, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento en la formación de auto-anticuerpos durante el tratamiento con Interferón beta.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 3 y 12 jeringas prellenadas

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en jeringas pre-llenadas está lista para su uso. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

Para un solo uso. Sólo deben utilizarse soluciones de claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Abril-2015

M3

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 14.316 - M.N. 12.078

4946

79

Advertencias de éste y todos los medicamentos

Mantener fuera del alcance de los niños

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos

En caso de sobredosis concorra al centro asistencial más próximo

Elaborado en Suiza por: Merck Serono S.A., Zone Industrielle de l'Ouriettaz, Aubonne, Suiza.

Acondicionado en Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Ruta 8, km. 17500, Montevideo-Uruguay.

Importa y distribuye:

Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro: 54.701

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

Fecha de última revisión: Abril 2015

Fuente: SmPC - MDS 9.0

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

Abril-2015

MB

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 14.616 - M. 14.616

Página 12 de 12

204

Proyecto de Prospecto: información para el paciente

Rebif NF Multidosis 22 y 44 µg
Interferón Beta 1 a Recombinante Humano
22 µg / 0,5 mL
44 µg / 0,5 mL

Solución inyectable libre de Albúmina en cartuchos multidosis

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rebif NF y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif NF
3. Cómo usar Rebif NF
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rebif NF
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rebif NF y para qué se utiliza

Rebif NF pertenece a una clase de medicamentos conocidos como interferones. Son sustancias naturales que transmiten mensajes entre las células. Los interferones son producidos por el organismo y juegan un papel esencial en el sistema inmunitario. A través de mecanismos que no se conocen totalmente, los interferones ayudan a limitar el daño del sistema nervioso central asociado a la esclerosis múltiple.

Rebif NF es una proteína soluble altamente purificada, que es similar al interferón beta natural producido por el cuerpo humano.

Rebif NF se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que disminuye el número y gravedad de los brotes y que retrasa la progresión de la incapacidad. Rebif NF 44 microgramos también está aprobado para su uso en pacientes que han experimentado un evento clínico aislado que es considerado como probable de ser el primer signo de esclerosis múltiple.

Abril 2015

13

MARIA EUGENIA BUTT
DIRECTORA TECNICA PROCEFA
M.P. 14.316 M. 17.042
Página 1 de 9

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif NF

No use Rebif NF

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada (ver Embarazo y lactancia).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

Advertencias y precauciones

- Rebif NF sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif NF, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado "Cómo usar Rebif NF" para disminuir al mínimo el riesgo de necrosis en la zona de inyección (rotura de la piel y destrucción de los tejidos) que se han comunicado en pacientes tratados con Rebif NF. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif NF si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.
- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en pequeños vasos sanguíneos. Su médico puede solicitar el monitoreo de su presión sanguínea, la sangre (recuento de plaquetas) y la función renal

Informe a su médico si padece alguna enfermedad de

- la médula ósea,
- riñón,
- hígado,
- corazón,
- tiroides,
- o si ha padecido depresión,
- o si presenta historia de crisis epilépticas,

de modo que el médico pueda controlar estrictamente su tratamiento y cualquier posible empeoramiento de estas enfermedades.

Uso de Rebif NF con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular debe informar a su médico de si está usando antiepilépticos o antidepresivos.

Embarazo y lactancia

No debe iniciar el tratamiento con Rebif NF si está embarazada. Si está en edad de poder quedarse embarazada, debe utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras esté en tratamiento con Rebif NF. Si se queda embarazada o está planeando un embarazo mientras utiliza Rebif NF consulte con su médico.

Antes de tomar el medicamento, debe informar a su médico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de Rebif NF durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Los efectos de la propia enfermedad o de su tratamiento pueden influir sobre su capacidad para conducir o usar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

M3

MARIA EUGENIA BUTI
 DIRECTORA TÉCNICA DE OPERATIVA
 M.P. 11.316 - M.N. 12.048

206

Rebif NF contiene alcohol bencílico

Rebif NF contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

3. Cómo usar Rebif NF

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis

Para pacientes que han experimentado un evento clínico aislado:

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana para adultos y adolescentes a partir de 16 años.

Pacientes con esclerosis múltiple:

La dosis usual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrado tres veces por semana en adultos y adolescentes a partir de 16 años. Una dosis más baja, de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada tres veces por semana se recomienda para:

- los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.
- los adolescentes a partir de 12 años.

Rebif NF debe administrarse tres veces por semana y, si es posible:

- los mismos tres días de cada semana (separados como mínimo 48 horas; por ejemplo, lunes, miércoles y viernes);
- a la misma hora del día (preferentemente por la tarde).

Forma de administración

- Rebif NF debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel).
- La(s) primera(s) inyección(es) debe(n) administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario adecuadamente calificado. Tras recibir el entrenamiento adecuado, usted, un miembro de su familia, amigo o persona encargada de su cuidado puede usar cartuchos de Rebif NF con su dispositivo para administrar el medicamento en su domicilio.
- El cartucho debe utilizarse con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart.
- Con el dispositivo se incluyen unas instrucciones completas sobre su uso; sígalas atentamente.
- A continuación, se proporcionan unas breves instrucciones acerca de cómo usar los cartuchos Rebif NF con cada dispositivo.

Antes de empezar

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque el cartucho de Rebif NF de su envoltorio, quitando la cubierta de plástico.
- Compruebe (justo después de sacarlo del refrigerador) que el cartucho no está congelado accidentalmente en el envase o dentro del dispositivo. Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.
- Para colocar el cartucho en el dispositivo y realizar la inyección, siga el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) suministrado con su dispositivo.

Abril 2015

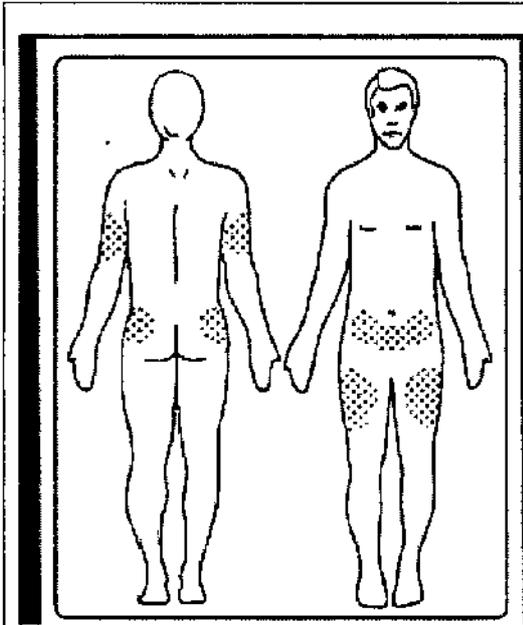
MB

Página 8 de 9

MARIA EUGENIA PUTTA
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.P. 14.313 - M.N. 12.048

4948 207

Dónde inyectar Rebif NF



- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre y otras según se indica en la figura adjunta). Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada, a fin de reducir al mínimo el riesgo de necrosis en el lugar de inyección.
 NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.
- Antes de las inyecciones utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección. Deje que se seque la piel. Si queda algo de alcohol en la piel, puede notar una sensación de escozor.

Cómo inyectar Rebif NF

- El médico le indicará cómo escoger la dosis correcta de 44 o 22 microgramos.
- Lea también las instrucciones del manual que se incluye con el dispositivo.
- El médico puede haberle recetado el dispositivo RebiSmart. Si le han recetado RebiSmart, pase al apartado "Si usted usa RebiSmart".

Si usted usa RebiSmart



- Por favor, antes de la inyección asegúrese de que la dosis mostrada en la pantalla del dispositivo se corresponde con la dosis recetada de 44 o 22 microgramos.
 - Coloque RebiSmart en ángulo recto (90°) con respecto a la piel.
 - Presione el botón de inyección. Durante la inyección, el botón parpadeará con una luz verde.
 - Espere a que la luz verde se apague. Esto le indicará que la inyección ha finalizado.
 - Retire RebiSmart de la zona de inyección

Después de la inyección de Rebif NF con RebiSmart

Abril 2015

Página 4 de 9

MARIA FUSCINA LUJAN
 DIRECTORA GENERAL DE FARMACIA
 M. P. 14.316 - M. N. 17.048

- Retire y elimine la aguja de acuerdo con el manual de instrucciones que se incluye con su dispositivo.
- Masajee suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.
- Guarde el dispositivo que contiene un cartucho de Rebif NF tal como se indica en el apartado 5 "Conservación de Rebif NF".

Si tiene alguna duda, pregúntele al médico, a la enfermera o al farmacéutico.

Si usa más Rebif NF del que debe

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

Ante le eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si olvidó usar Rebif NF

Si olvida aplicarse una inyección, continúe inyectándose a partir del día en que le toque la próxima dosis. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Rebif NF

Puede que los efectos de Rebif NF no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif NF sino continuar usándolo regularmente para lograr el resultado deseado. Si no está seguro de las ventajas, consulte a su médico.

No debe interrumpir el tratamiento sin haber hablado antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente e interrumpa el tratamiento con Rebif NF si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad).** Contacte inmediatamente con su médico o solicite atención médica urgente si inmediatamente después de la administración de Rebif NF sufre dificultades para respirar que pueden acompañarse de hinchazón en la cara, labios, lengua y garganta, urticaria, picor por todo el cuerpo y sensación de debilidad y fatiga. Estas reacciones son *raras* (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes posibles síntomas de un **problema de hígado**: ictericia (coloración amarillenta de la piel o de las partes

blancas de los ojos), picor generalizado, pérdida de apetito acompañado de náuseas y vómitos y facilidad para hacerse contusiones en la piel. Los problemas de hígado graves pueden asociarse con otros síntomas como dificultades para concentrarse, somnolencia y confusión.

- La **depresión** es *frecuente* (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes tratados de esclerosis múltiple. Si se siente **deprimido o experimenta pensamientos de suicidio**, avise inmediatamente a su médico.

Consulte a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Los síntomas parecidos a los de la gripe**, tales como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolores musculares y de articulaciones, cansancio y náuseas son *muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Estos síntomas son normalmente leves, y más frecuentes al inicio del tratamiento, disminuyendo con el uso continuado.
Para ayudar a reducir estos síntomas su médico puede recomendarle la administración de un analgésico antes de cada dosis de Rebif NF y a las 24h de cada inyección.
- **Las reacciones en la zona de inyección**, que incluyen enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor y fragilidad de la piel son *muy frecuentes*. La aparición de reacciones en la zona de inyección disminuye generalmente con el paso del tiempo. La destrucción de los tejidos (necrosis), la aparición de abscesos y de masas en la zona de inyección son *poco frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
Vea las recomendaciones en "Advertencias y precauciones" para minimizar el riesgo de reacciones en la zona de inyección.
La zona de inyección puede infectarse (*poco frecuente*); la piel puede llegar a estar inflamada, dolorida y endurecida, y el área podría estar muy dolorida. Si experimenta alguno de estos síntomas contacte con su médico.
- Los resultados de algunos **análisis** pueden modificarse. Estos cambios generalmente no son percibidos por el paciente (no tiene síntomas), son generalmente reversibles y leves, y muchos de ellos no requieren un tratamiento particular.
El número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas puede disminuir de forma individual (*muy frecuente*) o todos a un tiempo (*raro*). Los posibles síntomas asociados a estos cambios pueden incluir cansancio, disminución de la capacidad de reaccionar a infecciones, moratones o sangrado de causa desconocida. Las funciones del hígado pueden verse alteradas (*muy frecuente*). Se han comunicado casos de inflamación del hígado (*poco frecuente*). Si experimenta algún síntoma que sugiera un trastorno del hígado, como pérdida de apetito acompañada de otros síntomas tales como náuseas, vómitos, ictericia, contacte con su médico inmediatamente (ver arriba "Informe a su médico inmediatamente").
- **La disfunción del tiroides** es *poco frecuente*. La glándula tiroides puede funcionar tanto en exceso como de forma insuficiente. Estos cambios de la actividad del tiroides no son percibidos por los pacientes como síntomas de un trastorno, pero su médico puede recomendarle un análisis si lo considera oportuno.
- **Pseudo recaída (o falsa recaída) de la esclerosis múltiple** (*frecuencia desconocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif NF experimente síntomas parecidos a una recaída de esclerosis múltiple. Por ejemplo, puede notar sus músculos

Abril 2015

Página 6 de 9

MARIA EUGENIA PUTTA
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.P. 15.316 - M.N. 12.048

tenso o muy débiles, impidiendo el movimiento libre. En algunos casos, estos síntomas se asocian con fiebre o síntomas parecidos a los de la gripe tal y como se han descrito arriba. Si nota alguno de estos efectos adversos consulte con su médico.

Otros posibles efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes:

- Dolor de cabeza.

Frecuentes:

- Insomnio (dificultad para dormir)
- Diarrea, náuseas, vómitos
- Ictericia, sarpullidos (erupciones en la piel)
- Dolor muscular y de articulaciones
- Fatiga, fiebre y escalofríos
- Pérdida de cabello.

Poco frecuentes:

- Urticaria
- Crisis epilépticas
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Dificultades para respirar
- Coágulos de sangre tales como trombosis venosa profunda
- Alteraciones de la retina (fondo de ojo) tales como inflamación, coágulos de sangre con los consiguientes trastornos de la visión (alteraciones de la visión, pérdida de la visión)
- Aumento de la sudoración.

Raros:

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Formación de coágulos de sangre en pequeños vasos sanguíneos puede ocurrir en Púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico: alteración que puede provocar pequeños coágulos de sangre, moratones, sangrado, disminución de plaquetas, anemia, debilidad extrema y alteraciones renales
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif NF. Sus síntomas pueden incluir dolor muscular, dolor e hinchazón de articulaciones y sarpullidos. También puede presentar otros signos como fiebre, pérdida de peso y fatiga. Los síntomas habitualmente desaparecen en el plazo de una o dos semanas después de la suspensión del tratamiento.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia desconocida)

- Mareo

Abril 2015

M3

Página 7 de 9

MARIA EUGENIA BUTZI
DIRECTORA TECNICA ASISTENCIAL
M.P. 4.316 M.N. 12/04B

- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.

No debe terminar o cambiar el tratamiento sin el consejo de su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Rebif NF

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de EXP:.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el cartucho en el envase original para protegerlo de la luz.

El dispositivo de autoinyección RebiSmart con el cartucho prellenado de Rebif NF debe conservarse en heladera (entre 2°C y 8°C) dentro de su caja de almacenamiento de dispositivos.

No utilice este medicamento si observa cualquier signo visible de deterioro como si la solución en el cartucho ya no es clara e incolora o si contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rebif NF

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada cartucho contiene 132 microgramos correspondientes a 36 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a o 66 microgramos correspondientes a 18 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a, dependiendo dependiendo si se trata de la presentación de 44 microgramos o 22 microgramos.
- Los demás componentes son manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cartucho precargado (de vidrio tipo 1), con tapón (de goma) y cápsula de cierre (de aluminio con goma de halobutilo) que contiene 1,5 ml de solución. Tamaño del envase de 4 cartuchos,

El cartucho debe utilizarse con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart.

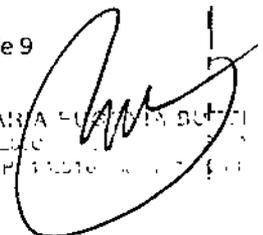
“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

Abril 2015

MB

Página 8 de 9

MARIA SUZANA BOUTTI
 DIRECTORA
 M.P. 13.2016



4946

212

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Elaborado en Suiza por: Merck Serono S.A., Zone Industrielle de l'Ouriettaz, Aubonne, Suiza.

Acondicionado en Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Ruta 8, km. 17500, Montevideo-Uruguay.

Importa y distribuye:

Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro: 54.701
Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

Fecha de última revisión: Abril 2015

Fuente: SmPC - MDS MDS 9.0

MARIA EUGENIA BUTTI,
DIRECTORA TÉCNICA FARMACIA
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

Abril 2015

MB

Página 9 de 9