



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **4599**

BUENOS AIRES, **06 AGO 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005416-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REBIF NF MULTIDOSIS 22 µg - 44 µg / INTERFERON BETA 1 a RECOMBINANTE HUMANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 22 µg/0,5 ml y 44 µg/0,5 ml, aprobada por Certificado Nº 54.701.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

4599

Que a fojas 536 y 537 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REBIF NF MULTIDOSIS 22 µg - 44 µg / INTERFERÓN, BETA 1 a RECOMBINANTE HUMANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 22 µg/0,5 ml y 44 µg/0,5 ml, aprobada por Certificado Nº 54.701 y Disposición Nº 5027/08, propiedad de la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 303 a 341 (Ind. Sulza), de fojas 342 a 380 (Ind. Itallana) para CARTUCHOS MULTIDOSIS y de fojas 421 a 459 (Ind. Sulza), de fojas 382 a 420 (Ind. Itallana) para JERINGAS PRELLENADAS.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5027/08 los prospectos autorizados por las fojas 303 a 315, 342 a



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **4599**

354 (CARTUCHOS MULTIDOSIS) y de fojas 421 a 433, 382 a 394 (JERINGAS PRELENADAS), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.701 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005416-12-6

DISPOSICION Nº

js

4599

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **4599** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.701 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REBIF NF MULTIDOSIS 22 µg - 44 µg / INTERFERON BETA 1 a RECOMBINANTE HUMANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 22 µg/0,5 ml y 44 µg/0,5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5027/08.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-004734-08-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposiciones Nros.: 5027/08 (Jeringas prellenadas) y 1055/10 (Cartuchos multidosis).-	Prospectos de fs. 303 a 341 (Ind. Suiza), de fojas 342 a 380 (Ind. Italiana) para CARTUCHOS MULTIDOSIS y de fojas 421 a 459 (Ind. Suiza), de fojas 382 a 420 (Ind. Italiana) para JERINGAS PRELLENADAS, corresponde desglosar de fs. 303 a 315, 342 a 354 (CARTUCHOS MULTIDOSIS) y de fojas



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

		421 a 433, 382 a 394 (JERINGAS PRELENADAS).-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado 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.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.701 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **06 AGO 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-005416-12-6

DISPOSICIÓN Nº

4599

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

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 Suiza

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 contiene 3 dosis de 22 microgramos (6 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)

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

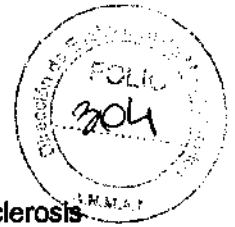
*Millones de unidades internacionales, se determina utilizando el bioensayo citopático (CPE) frente a un estándar interno de IFN beta-1a, que se referencia frente a un estándar internacional el NIH (GB-23-902-531)

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

May-12

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Página 1 de 13



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)

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

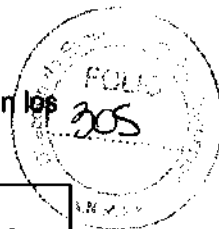
Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

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 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

4599

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	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
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					

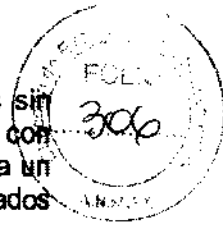
Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento 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 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

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 semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas, con la posible existencia de un compartimento profundo. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de Interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif NF produce una exposición equivalente al Interferón beta. Tras una dosis única de 60 microgramos, la concentración máxima, determinada por inmunoensayo, es de alrededor de 6-10 UI/ml, y se alcanza, como promedio, unas 3 horas después de la inyección. Tras la administración subcutánea de la misma dosis, repetida cada 48 horas hasta un total de 4 dosis, se produce una acumulación moderada (aproximadamente 2,5 veces para el AUC).

La administración de Rebif NF se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de la 2-5A sintetasa y las concentraciones séricas de beta-2 microglobulina y neopterinina aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea da lugar a unas respuestas totalmente superponibles. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas permanecen elevadas, sin signos de tolerancia. 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.

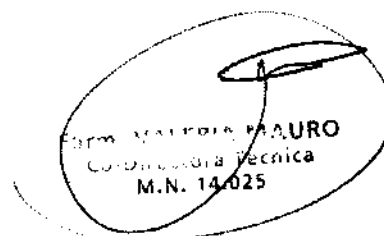
POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

May-12

Página 4 de 13





Se recomienda que se inicie el tratamiento con una dosis de 8.8 µg que será aumentada durante un periodo de 4 semanas hasta llegar a la dosis prevista 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 µg
Semana 3-4	50%	22 µg
A partir de la semana 5	100%	44 µg

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-remitente

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.

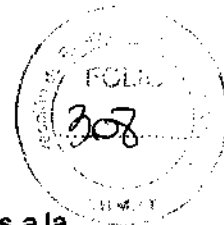
Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif NF no se han demostrado durante el periodo posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo 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. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, no debe utilizarse en esta población.

CONTRAINDICACIONES

- 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.

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).

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).

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 pseudo gripal asociados al tratamiento con Interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presentan cardiopatías.

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 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.

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).

May-12

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Página 6 de 13

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. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif NF 44 que con Rebif NF 22. 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.

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).

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.

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 % y con Rebif NF 44 microgramos el 13-14 % 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 neopterina). 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.

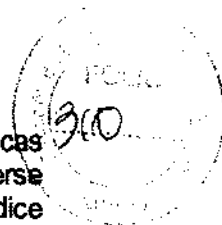
El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de "anticuerpos positivos", limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

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.

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. 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 lactancia

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 inicio del tratamiento (ver sección Contraindicaciones).

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Se debe informar a la paciente que se quede embarazada o que esté planificando un embarazo mientras está en tratamiento con Rebif NF de los riesgos potenciales y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). 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.

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.

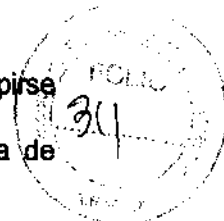
Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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 sección Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

PA
AZ
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 acusados 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.

Las reacciones adversas descritas a continuación se clasifican según su frecuencia de aparición del siguiente modo:

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

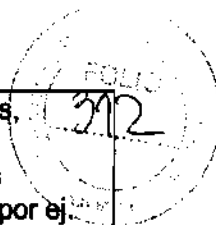
Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los datos presentados se obtuvieron tras combinar los datos de varios ensayos clínicos en esclerosis múltiple (placebo=824 pacientes; Rebif NF 22 microgramos 3 veces por semana = 398 pacientes; Rebif NF 44 microgramos tres veces por semana = 727 pacientes) y muestran la frecuencia de reacciones adversas observadas a los seis meses (con valores superiores a las observadas con placebo).

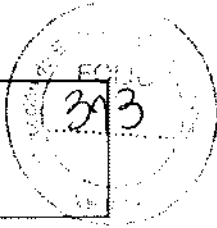
Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia de aparición y según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Absceso en el punto de inyección	Infecciones en el lugar de inyección, incluyendo celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Púrpura, trombocitopenia trombótica / Síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos endócrinos			Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio		Intento de suicidio

PA
CZ



Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas			Convulsiones, síntomas neurológicos transitorios (por ej. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple.
Trastornos oculares				Trastornos vasculares oculares (por ej.: retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)
Trastornos vasculares				Fenómenos tromboembólicos
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos hepatobiliares				Fallo hepático, hepatitis con o sin ictericia. Hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción eritematosa, exantema máculo-papular.		Angioedema, urticaria, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, alopecia
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgias, artralgias		Lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación en la zona de la inyección, reacción en el punto de la inyección, síntomas pseudogripales.	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección	



Exploraciones complementarias	Elevación asintomática de las transaminasas	Elevaciones graves de las transaminasas		
-------------------------------	---	---	--	--

*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).

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

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos 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.

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif NF de la heladera y conservarlo a una temperatura de 25°C o inferior, durante un único período máximo de 14 días. Después, Rebif NF debe volver a colocarse en la heladera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

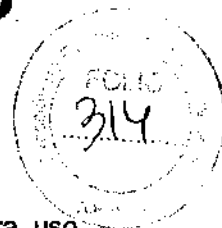
Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en un cartucho prellenado 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.

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.



Instrucciones de uso

Cómo debe administrarse Rebif NF

Rebif NF debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel). El cartucho es para uso multidosis. La(s) primera(s) inyección(es) deben 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 el dispositivo de autoinyección RebiSmart para administrar el medicamento en su domicilio.

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

Para cargar el cartucho, acoplar la aguja de inyección y administrar Rebif NF deben seguirse cuidadosamente las instrucciones de uso del fabricante para el dispositivo.

Rebif NF debe ser administrado 3 veces por semana, de ser posible:

- los mismo días cada semana, separados por lo menos 48 hs, por ej. Lunes, Miércoles y Viernes.
- a la misma hora del día, preferentemente a la tarde

Cómo cargar el cartucho de Rebif NF

- 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 de la heladera) que el cartucho no está congelado accidentalmente en el envase o dentro del dispositivo RebiSmart.
- Para colocar el cartucho en el dispositivo y realizar la inyección, siga el manual de instrucciones suministrado con el dispositivo de autoinyección RebiSmart.

Donde 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). 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 la 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.

Como inyectar Rebif NF

- El folleto que acompaña al dispositivo de autoinyección RebiSmart y su médico le indicarán cómo escoger la dosis correcta de Rebif NF. Por favor, antes de la inyección asegúrese de que la dosis mostrada en la pantalla del dispositivo se corresponde con la dosis recetada de Rebif NF.
- 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.
- Coloque el dispositivo de autoinyección RebiSmart en ángulo recto (90°) con respecto a la piel.

Form. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025



- 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 el RebiSmart de la zona de inyección.
- Retire y deseche la aguja de acuerdo con el folleto del RebiSmart.
- Frote suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.

Se proporcionan instrucciones completas y detalladas en el manual de instrucciones que se suministra con el dispositivo de autoinyección RebiSmart.

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

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'Ourièttaz, 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

RA
GZ

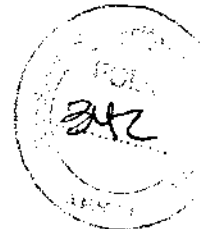
Fecha de última revisión: May-2012

Fuente: SmPC - MDS 6.0

May-12

Firm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

4599



PROYECTO DE PROSPECTO

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 contiene 3 dosis de 22 microgramos (6 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)

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 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)

May-12



Página 1 de 13



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)

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: 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 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 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

4593

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 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

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 semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas, con la posible existencia de un compartimento profundo. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de Interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif NF produce una exposición equivalente al Interferón beta. Tras una dosis única de 60 microgramos, la concentración máxima, determinada por inmunoensayo, es de alrededor de 6-10 UI/ml, y se alcanza, como promedio, unas 3 horas después de la inyección. Tras la administración subcutánea de la misma dosis, repetida cada 48 horas hasta un total de 4 dosis, se produce una acumulación moderada (aproximadamente 2,5 veces para el AUC).

La administración de Rebif NF se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de la 2-5A sintetasa y las concentraciones séricas de beta-2 microglobulina y neopterin aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea da lugar a unas respuestas totalmente superponibles. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas permanecen elevadas, sin signos de tolerancia. 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.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Se recomienda que se inicie el tratamiento con una dosis de 8.8 µg que será aumentada durante un periodo de 4 semanas hasta llegar a la dosis prevista 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 µg
Semana 3-4	50%	22 µg
A partir de la semana 5	100%	44 µg

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-remitente

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 periodo 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. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, no debe utilizarse en esta población.

CONTRAINDICACIONES

- 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.

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).

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).

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 pseudo gripal asociados al tratamiento con Interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presentan cardiopatías.

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 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.

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. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif NF 44 que con Rebif NF 22. 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.

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).

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.

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 % y con Rebif NF 44 microgramos el 13-14 % 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 neopterin). 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.

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.

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. 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.

May-12

Página 7 de 13

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

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 lactancia

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 inicio del tratamiento (ver sección Contraindicaciones).

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Se debe informar a la paciente que se quede embarazada o que esté planificando un embarazo mientras está en tratamiento con Rebif NF de los riesgos potenciales y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). 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.

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.

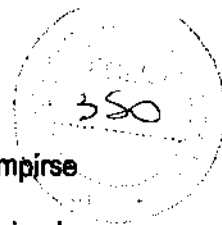
Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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 sección Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

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 acusados 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.

Las reacciones adversas descritas a continuación se clasifican según su frecuencia de aparición del siguiente modo:

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

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los datos presentados se obtuvieron tras combinar los datos de varios ensayos clínicos en esclerosis múltiple (placebo=824 pacientes; Rebif NF 22 microgramos 3 veces por semana = 398 pacientes; Rebif NF 44 microgramos tres veces por semana = 727 pacientes) y muestran la frecuencia de reacciones adversas observadas a los seis meses (con valores superiores a las observadas con placebo).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia de aparición y según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Absceso en el punto de inyección	Infecciones en el lugar de inyección, incluyendo celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Púrpura, trombocitopenia trombótica / Síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos endócrinos			Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio		Intento de suicidio

RMA
CS

Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas			Convulsiones, síntomas neurológicos transitorios (por ej. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple.
Trastornos oculares				Trastornos vasculares oculares (por ej.: retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)
Trastornos vasculares				Fenómenos tromboembólicos
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos hepatobiliares				Fallo hepático, hepatitis con o sin ictericia. Hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción eritematosa, exantema máculo-papular.		Angioedema, urticaria, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, alopecia
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgias, artralgias		Lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación en la zona de la inyección, reacción en el punto de la inyección, síntomas pseudogripales.	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección	

Exploraciones complementarias	Elevación asintomática de las transaminasas	Elevaciones graves de las transaminasas		
-------------------------------	---	---	--	--

*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).

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

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos 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.

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif NF de la heladera y conservarlo a una temperatura de 25°C o inferior, durante un único período máximo de 14 días. Después, Rebif NF debe volver a colocarse en la heladera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en un cartucho prellenado 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.

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.



Instrucciones de uso

Cómo debe administrarse Rebif NF

Rebif NF debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel). El cartucho es para uso multidosis. La(s) primera(s) inyección(es) deben 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 el dispositivo de autoinyección RebiSmart para administrar el medicamento en su domicilio.

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

Para cargar el cartucho, acoplar la aguja de inyección y administrar Rebif NF deben seguirse cuidadosamente las instrucciones de uso del fabricante para el dispositivo.

Rebif NF debe ser administrado 3 veces por semana, de ser posible:

- los mismo días cada semana, separados por lo menos 48 hs, por ej. Lunes, Miércoles y Viernes.
- a la misma hora del día, preferentemente a la tarde

Cómo cargar el cartucho de Rebif NF

- 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 de la heladera) que el cartucho no está congelado accidentalmente en el envase o dentro del dispositivo RebiSmart.
- Para colocar el cartucho en el dispositivo y realizar la inyección, siga el manual de instrucciones suministrado con el dispositivo de autoinyección RebiSmart.

Donde Inyectar Rebif NF



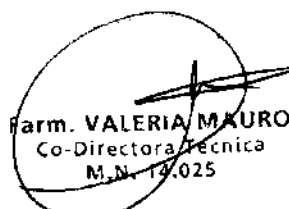
- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre). Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada, a fin de reducir al mínimo el riesgo de necrosis en el lugar de la 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.

Como inyectar Rebif NF

- El folleto que acompaña al dispositivo de autoinyección RebiSmart y su médico le indicarán cómo escoger la dosis correcta de Rebif NF. Por favor, antes de la inyección asegúrese de que la dosis mostrada en la pantalla del dispositivo se corresponde con la dosis recetada de Rebif NF.
- 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.
- Coloque el dispositivo de autoinyección RebiSmart en ángulo recto (90°) con respecto a la piel.

PA
CZ



4599
4599

384

- 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 el RebiSmart de la zona de inyección.
- Retire y deseche la aguja de acuerdo con el folleto del RebiSmart.
- Frote suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.

Se proporcionan instrucciones completas y detalladas en el manual de instrucciones que se suministra con el dispositivo de autoinyección RebiSmart.

Advertencias de éste y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Úsele sólo por indicación y bajo supervisión médica. No replta 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

PRESENTACIONES

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

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

Elaborado en Italia por: Merck Serono S.p.A. Zona Industriale di Modugno, Bari – Italia.

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

PA
CS
Fecha de última revisión: May-2012

Fuente: SmPC - MDS 6.0

May-12

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Página 13 de 13

PROYECTO DE PROSPECTO

4599

421

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 Suiza

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

* 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

Rebif NF 22 µg está indicado para el tratamiento de los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes.

May-12

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 4.025

Página 1 de 13

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. : 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 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 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 n del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- rísticos
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 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

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 semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas, con la posible existencia de un compartimento profundo. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de Interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif NF produce una exposición equivalente al Interferón beta. Tras una dosis única de 60 microgramos, la concentración máxima, determinada por inmunoensayo, es de alrededor de 6-10 UI/mL, y se alcanza, como promedio, unas 3 horas después de la inyección. Tras la administración subcutánea de la misma dosis, repetida cada 48 horas hasta un total de 4 dosis, se produce una acumulación moderada (aproximadamente 2,5 veces para el AUC).

La administración de Rebif NF se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de la 2-5A sintetasa y las concentraciones séricas de beta-2 microglobulina y neopterin aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea dan lugar a unas respuestas totalmente superponibles. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas permanecen elevadas, sin signos de tolerancia.

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.

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.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Se recomienda que se inicie el tratamiento con una dosis de 8.8 µg que será aumentada durante un periodo de 4 semanas hasta llegar a la dosis prevista 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 µg
Semana 3-4	50%	22 µg
A partir de la semana 5	100%	44 µg

Para la administración de 0,1 mL de la jeringa de 44 microgramos, mover el émbolo hasta la marca de "0,1 mL" en la escala de la jeringa, descartando el líquido. El volumen de solución que queda en la jeringa corresponde a la dosis que debe administrarse.

Para la administración de 0,25 mL de la jeringa de 44 microgramos, mover el émbolo hasta la marca de "0,25 mL" en la escala de la jeringa, descartando el líquido. El volumen de solución que queda en la jeringa corresponde a la dosis que debe administrarse.

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-remitente

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

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 periodo posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo 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. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif NF no debe utilizarse en esta población.

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). 426

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.

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).

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).

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.

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 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.

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. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif NF 44 que con Rebif NF 22. 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.

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).

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.

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 % y con Rebif NF 44 microgramos el 13-14 % 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 neopterin). 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.

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.

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 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 lactancia

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).

Mujeres en edad de riesgo de 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).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Se debe informar a la paciente que se quede embarazada o que esté planificando un embarazo mientras está en tratamiento con Rebif NF de los riesgos potenciales y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver la sección Datos preclínicos sobre seguridad). En pacientes embarazadas que presentan una tasa alta de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de la aparición de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con Rebif NF debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

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

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 acusados 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 efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif NF puede disminuirse o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Las reacciones adversas descritas a continuación se clasifican según su frecuencia de aparición del siguiente modo:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los datos presentados se obtuvieron tras combinar los datos de varios ensayos clínicos en esclerosis múltiple (placebo=824 pacientes; Rebif NF 22 microgramos 3 veces por semana = 398 pacientes; Rebif NF 44 microgramos tres veces por semana = 727 pacientes) y muestran la frecuencia de reacciones adversas observadas a los seis meses con valores superiores a las observadas con placebo).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia de aparición y según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Absceso en el punto de inyección	Infecciones en el lugar de inyección incluyendo celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Púrpura trombocitopenia trombótica /Síndrome hemolítico urémico
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos			Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio		Intento de suicidio

Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas			Convulsiones, Síntomas neurológicos transitorios (p.ej. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple
Trastornos oculares				Trastornos vasculares oculares (p.ej. retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)
Trastornos vasculares				Fenómenos tromboembólicos
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos hepatobiliares				Fallo hepático, hepatitis con o sin ictericia. Hepatitis autoinmune.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular.		Angioedema, urticaria, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgias, artralgias		Lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre.	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección.	
Exploraciones complementarias	Elevación asintomática de las transaminasas	Elevaciones graves de las transaminasas		

*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 disfunción hepática (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos 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 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.

INSTRUCCIONES DE USO

Forma de administración

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

La(s) primera(s) inyección(es) deben 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.

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).

- 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 la inyección.

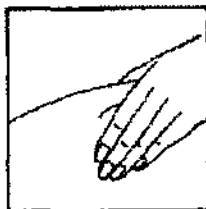
NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

Rebif NF debe ser administrado 3 veces por semana, de ser posible:

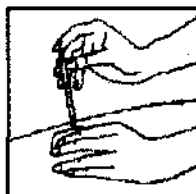
- los mismo días cada semana, separados por lo menos 48 hs, por ej. Lunes, Miércoles y Viernes.
- a la misma hora del día, preferentemente a la tarde

Cómo inyectar Rebif NF jeringas pre-llenadas

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque la jeringa de Rebif NF de su envoltorio, quitando la cubierta de plástico. Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo.
- 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.

- Frote 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, deseché inmediatamente la jeringa en un recipiente apropiado para ello.

4599

433

Advertencias de éste y todos los medicamentos

Mantener fuera del alcance de los niños

Usése 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 concurra 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: May-2012

Fuente: SmPC - MDS 6.0



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

* 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

Rebif NF 22 µg está indicado para el tratamiento de los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes.

May-12

Farm. VALERIA MAURO
 Co-Directora Técnica
 M.N. 14.025

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. : 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 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 RM ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoides 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 n del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- rísticos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
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 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

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 semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas, con la posible existencia de un compartimento profundo. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de Interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif NF produce una exposición equivalente al Interferón beta. Tras una dosis única de 60 microgramos, la concentración máxima, determinada por inmunoensayo, es de alrededor de 6-10 UI/mL, y se alcanza, como promedio, unas 3 horas después de la inyección. Tras la administración subcutánea de la misma dosis, repetida cada 48 horas hasta un total de 4 dosis, se produce una acumulación moderada (aproximadamente 2,5 veces para el AUC).

La administración de Rebif NF se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de la 2-5A sintetasa y las concentraciones séricas de beta-2 microglobulina y neopterin aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea dan lugar a unas respuestas totalmente superponibles. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas permanecen elevadas, sin signos de tolerancia.

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.

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.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Se recomienda que se inicie el tratamiento con una dosis de 8.8 µg que será aumentada durante un periodo de 4 semanas hasta llegar a la dosis prevista 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 µg
Semana 3-4	50%	22 µg
A partir de la semana 5	100%	44 µg

Para la administración de 0,1 mL de la jeringa de 44 microgramos, mover el émbolo hasta la marca de "0,1 mL" en la escala de la jeringa, descartando el líquido. El volumen de solución que queda en la jeringa corresponde a la dosis que debe administrarse.

Para la administración de 0,25 mL de la jeringa de 44 microgramos, mover el émbolo hasta la marca de "0,25 mL" en la escala de la jeringa, descartando el líquido. El volumen de solución que queda en la jeringa corresponde a la dosis que debe administrarse.

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-remitente

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

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. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif NF no debe utilizarse en esta población.

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.

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).

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).

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.

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 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.

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. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif NF 44 que con Rebif NF 22. 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.

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).

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.

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 % y con Rebif NF 44 microgramos el 13-14 % 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.

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.

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

May-12

Página 7 de 13



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 lactancia

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).

Mujeres en edad de riesgo de 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).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Se debe informar a la paciente que se quede embarazada o que esté planificando un embarazo mientras está en tratamiento con Rebif NF de los riesgos potenciales y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver la sección Datos preclínicos sobre seguridad). En pacientes embarazadas que presentan una tasa alta de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de la aparición de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con Rebif NF debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

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

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 acusados 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 efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif NF puede disminuirse o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Las reacciones adversas descritas a continuación se clasifican según su frecuencia de aparición del siguiente modo:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los datos presentados se obtuvieron tras combinar los datos de varios ensayos clínicos en esclerosis múltiple (placebo=824 pacientes; Rebif NF 22 microgramos 3 veces por semana = 398 pacientes; Rebif NF 44 microgramos tres veces por semana = 727 pacientes) y muestran la frecuencia de reacciones adversas observadas a los seis meses con valores superiores a las observadas con placebo).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia de aparición y según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Absceso en el punto de inyección	Infecciones en el lugar de inyección incluyendo celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Púrpura trombocitopenia trombótica / Síndrome hemolítico urémico
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos			Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio		Intento de suicidio

Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas			Convulsiones, Síntomas neurológicos transitorios (p.ej. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple
Trastornos oculares				Trastornos vasculares oculares (p.ej. retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)
Trastornos vasculares				Fenómenos tromboembólicos
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos hepatobiliares				Fallo hepático, hepatitis con o sin ictericia. Hepatitis autoinmune.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular.		Angioedema, urticaria, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgias, artralgias		Lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre.	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección.	
Exploraciones complementarias	Elevación asintomática de las transaminasas	Elevaciones graves de las transaminasas		

*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

May-12

Página 10 de 13

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

se han identificado factores de riesgo específicos. El tratamiento con Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La administración de Interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia. Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos 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 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.

INSTRUCCIONES DE USO

Forma de administración

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

La(s) primera(s) inyección(es) deben 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.

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).

- 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 la inyección.

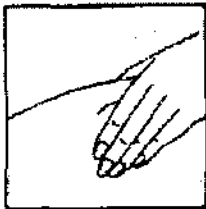
NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

Rebif NF debe ser administrado 3 veces por semana, de ser posible:

- los mismo días cada semana, separados por lo menos 48 hs, por ej. Lunes, Miércoles y Viernes.
- a la misma hora del día, preferentemente a la tarde

Cómo inyectar Rebif NF jeringas pre-llenadas

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque la jeringa de Rebif NF de su envoltorio, quitando la cubierta de plástico. Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo.
- 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.

- Frote 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, deseché inmediatamente la jeringa en un recipiente apropiado para ello.

4599

324

Advertencias de éste y todos los medicamentos

Mantener fuera del alcance de los niños

Usése 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 Italia por: Merck Serono S.p.A., Zona Industriale di Modugno Bari, Italia.

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: May-2012

Fuente: SmPC - MDS 6.0

May-12

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Página 13 de 13