



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

DISPOSICIÓN N°

12 ENE 2015

0145

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-47-15359-13-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REBIF NF/ INTERFERON BETA -1-A, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 54701.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 435 y 436 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de la evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N°

0145

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase el nuevo prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada REBIF NF/ INTERFERON BETA -1-A, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 54701, propiedad de la firma MERK QUIMICA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas 256 a 267, 268 a 279 y 280 a 301 para Jeringas prellenadas, 303 a 314, 315 a 326 y 327 a 338 para cartuchos multidosis para prospectos; y fojas 340 a 347, 348 a 355 y 356 a 363 para Jeringas prellenadas y fojas 365 a 373, 374 a 382 y 383 a 391 para Cartuchos multidosis para información para el paciente; desglosándose las fojas 256 a 267, 303 a 314 para prospectos y fojas 340 a 347 y 365 a 373 para información para el paciente.

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



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

DISPOSICIÓN N° 0 1 4 5

ARTÍCULO 3°- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54701 en los términos de la Disposición 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-47-15359-13-3

DISPOSICIÓN N°

0 1 4 5

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



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **145** los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54701 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: REBIF NF/ INTERFERON BETA -1-A

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5027/08

Tramitado por expediente N° 1-47-4734-08-6

DATO A AUTORIZAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4599/12	Fojas 256 a 267, 268 a 279 y 280 a 301 para Jeringas prellenadas, 303 a 314, 315 a 326 y 327 a 338 para cartuchos multidosis, desglosándose las fojas 256 a 267, 303 a 314.
INFORMACION PARA PACIENTES	-----	Fojas 340 a 347, 348 a 355 y 356 a 363 para Jeringas prellenadas y 365 a 373, 374 a 382 y 383 a 391 para Cartuchos multidosis, desglosándose fojas 340 a 347 y 365 a 373.



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

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., Titular del Certificado de Autorización N° 54701 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... 12 ENE 2015.....

Expediente N° 1-47-15359-13-3

DISPOSICION N°

0 1 4 5

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

0145



Proyecto de Prospecto: información para el paciente

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

Solución inyectable libre de Albúmina en jeringas pre-llenadas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Rebif NF y para qué se utiliza

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

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

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

MARIA FULBENA COSTA
DIRECTORA TÉCNICA VENDEDORA
M.P. 14.316 - M.N. 12.043

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

No use Rebif NF

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

Advertencias y precauciones

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

Informe a su médico si padece alguna enfermedad de

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

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

Uso de Rebif NF con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. En particular debe informar a su médico de si está usando antiepilépticos o antidepresivos.

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Rebif NF contiene alcohol bencílico

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

Abr-2014

MARIA EUGENIA BERRÓN
DIRECTORA TÉCNICA DE ENFERMERÍA
M.P. 14,316 - MEX 12,048

3. Cómo usar Rebif NF

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

Dosis

Para pacientes que han experimentado un evento clínico aislado:

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

Pacientes con esclerosis múltiple:

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

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

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

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

Método de administración

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

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

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

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

Cómo inyectar Rebif NF



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

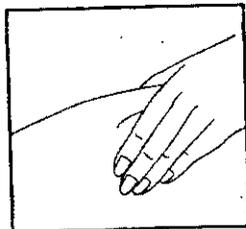
NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional de la salud sobre cualquier cosa que observe.

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón

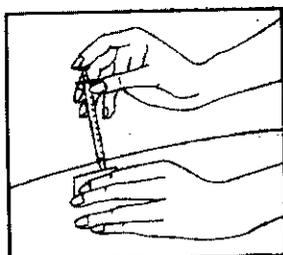
Abr-2014

MARIA EUGENIA SUZUKI
DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS
M.F. 14.316 M.M. 12.048

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



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



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

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

Si usa más Rebif NF del que debe

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

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

Si olvidó usar Rebif NF

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

Si interrumpe el tratamiento con Rebif NF

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

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

Abr-2014

MANIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA DE PEDERADA
M.P. 14313 - M.N. 12.048

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

- **Los síntomas parecidos a los de la gripe**, tales como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolores musculares y de articulaciones, cansancio y náuseas son *muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Estos síntomas son normalmente leves, y más frecuentes al inicio del tratamiento, disminuyendo con el uso continuado. Para ayudar a reducir estos síntomas su médico puede recomendarle la administración de un analgésico antes de cada dosis de Rebif NF y a las 24h de cada inyección.
- **Las reacciones en la zona de inyección**, que incluyen enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor y fragilidad de la piel son *muy frecuentes*. La aparición de reacciones en la zona de inyección disminuye generalmente con el paso del tiempo. La destrucción de los tejidos (necrosis), la aparición de abscesos y de masas en la zona de inyección son *poco frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas). Vea las recomendaciones en "Advertencias y precauciones" para minimizar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La zona de inyección puede infectarse (*poco frecuente*); la piel puede llegar a estar inflamada, dolorida y endurecida, y el área podría estar muy dolorida. Si experimenta alguno de estos síntomas contacte con su médico.
- Los resultados de algunos **análisis** pueden modificarse. Estos cambios generalmente no son percibidos por el paciente (no tiene síntomas), son generalmente reversibles y leves, y muchos de ellos no requieren un tratamiento particular. El número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas puede disminuir de forma individual (*muy frecuente*) o todos a un tiempo (*raro*). Los posibles síntomas asociados

Abr-2014

MARIA EUGENIA...
DIRECTORA TECNICA...
M.F. 14.016 M.N. 12.048

a estos cambios pueden incluir cansancio, disminución de la capacidad de reaccionar a infecciones, moretones o sangrado de causa desconocida.

Las funciones del hígado pueden verse alteradas (*muy frecuente*). Se han comunicado casos de inflamación del hígado (*poco frecuente*). Si experimenta algún síntoma que sugiera un trastorno del hígado, como pérdida de apetito acompañada de otros síntomas tales como náuseas, vómitos, ictericia, contacte con su médico inmediatamente (ver arriba "Informe a su médico inmediatamente").

- **La disfunción del tiroides es poco frecuente.** La glándula tiroides puede funcionar tanto en exceso como de forma insuficiente. Estos cambios de la actividad del tiroides no son percibidos por los pacientes como síntomas de un trastorno, pero su médico puede recomendarle un análisis si lo considera oportuno.
- **Pseudo recaída (o falsa recaída) de la esclerosis múltiple (frecuencia desconocida):** cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif NF experimente síntomas parecidos a una recaída de esclerosis múltiple. Por ejemplo, puede notar sus músculos tensos o muy débiles, impidiendo el movimiento libre. En algunos casos, estos síntomas se asocian con fiebre o síntomas parecidos a los de la gripe tal y como se han descrito arriba. Si nota alguno de estos efectos adversos consulte con su médico.

Otros posibles efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes:

- Dolor de cabeza.

Frecuentes:

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

Poco frecuentes:

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

Raros:

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Formación de coágulos de sangre en pequeños vasos sanguíneos puede ocurrir en Púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico: alteración que puede provocar pequeños coágulos de sangre, moretones, sangrado, disminución de plaquetas, anemia, debilidad extrema y alteraciones renales

Abr-2014

MARIA EUGENIA BLATTI
DIRECTORA TÉCNICA INDECO
M.P. 14.318 - M.N. 12.048

- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif NF. Sus síntomas pueden incluir dolor muscular, dolor e hinchazón de articulaciones y sarpullidos. También puede presentar otros signos como fiebre, pérdida de peso y fatiga. Los síntomas habitualmente desaparecen en el plazo de una o dos semanas después de la suspensión del tratamiento.

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

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

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

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

5. Conservación de Rebif NF

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

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

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rebif NF

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Rebif NF se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada con una aguja fija para auto-administración. La solución de Rebif NF es clara a opalescente. La jeringa precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución.

Rebif NF se presenta en envases de 3 y 12 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



Abr-2014

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE REGISTRO
M.P. 34614 - V.V. 12.018

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

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

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

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

Importa y distribuye:

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

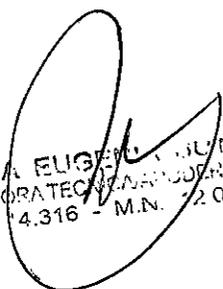
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro: 54.701
Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

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

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

Fecha de última revisión: Abr-2014

Fuente: SmPC - MDS 8.0 / Información de seguridad MDS 9.0



MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA AUTORIZADA
M.P. 4.316 - M.N. 2.048

Proyecto de Prospecto: información para el paciente

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

Solución inyectable libre de Albúmina en cartuchos multidosis

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Rebif NF y para qué se utiliza

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

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

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

Gr

Abr-14

MARIA EUGENIA MUTTI
 DIRECTORA TÉCNICA APURADADA
 M.P. 14.318 • M.N. 12.048

Página 1 de 9

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

No use Rebif NF

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

Advertencias y precauciones

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

Informe a su médico si padece alguna enfermedad de

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

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

Uso de Rebif NF con otros medicamentos

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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


Abr-14

MARIA EUGENIA BUSTI
DIRECTORA TÉCNICA DE FARMACIA
M.P. 14316 M.N. 12048

Página 2 de 9

Rebif NF contiene alcohol bencílico

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

3. Cómo usar Rebif NF

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

Dosis

Para pacientes que han experimentado un evento clínico aislado:

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

Pacientes con esclerosis múltiple:

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

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

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

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

Forma de administración

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

Antes de empezar

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

CV

Abr-14

MARIA FLUGER
DIRECTORA TÉCNICA
V.P. 14.316 - M.N. 12.058

Dónde inyectar Rebif NF

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 inyección. NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe. • Antes de las inyecciones utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección. Deje que se seque la piel. Si queda algo de alcohol en la piel, puede notar una sensación de escozor.
--	---

Cómo inyectar Rebif NF

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

<p>Si usted usa RebiSmart</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Por favor, antes de la inyección asegúrese de que la dosis mostrada en la pantalla del dispositivo se corresponde con la dosis recetada de 44 o 22 microgramos. <ul style="list-style-type: none"> • Coloque RebiSmart en ángulo recto (90°) con respecto a la piel. • Presione el botón de inyección. Durante la inyección, el botón parpadeará con una luz verde. • Espere a que la luz verde se apague. Esto le indicará que la inyección ha finalizado. • Retire RebiSmart de la zona de inyección
-------------------------------	---

Después de la inyección de Rebif NF con RebiSmart

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

CH
Abr-14

MARIA EUGENIA SUTTI
DIRECTORA TÉCNICA JUDEPADA
M.P. 14.318 - M. 12.048



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

Si usa más Rebif NF del que debe

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

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

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

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

Si olvidó usar Rebif NF

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

Si interrumpe el tratamiento con Rebif NF

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

on

Abr-14

MARIA EUGENIA...
DIRECCIÓN TECNICA...
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

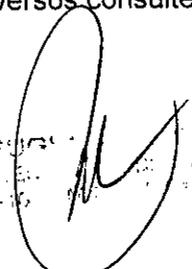
- La **depresión** es *frecuente* (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes tratados de esclerosis múltiple. Si se siente **deprimido o experimenta pensamientos de suicidio**, avise inmediatamente a su médico.

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

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

DN

Abr-14


 N. R. S. G. S. J. A.

Otros posibles efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes:

- Dolor de cabeza.

Frecuentes:

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

Poco frecuentes:

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

Raros:

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

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

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

CH

Abr-14

MARIA EUGENIA SUAREZ
DIRECCIÓN TECNOLÓGICA
M.P. 14.016 - M.N. 19048

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

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

5. Conservación de Rebif NF

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

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

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

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

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.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rebif NF

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

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

ch
Abr-14

MARIA EUGENIA SUJETA
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACIA
M.P. 14 210 - M.P. 14 048

Página 8 de 9

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

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

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

Importa y distribuye:

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

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

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

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

Fecha de última revisión: Abr-2014

Fuente: SmPC - MDS 8.0 / Información de seguridad MDS 9.0

Ch

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

Rebif NF 44 µg

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

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

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

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Rebif NF 22 µg

Rebif NF 22 µg está indicado para el tratamiento de

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

ON
Abr-14

MARIA EUGENIA MUTTI
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

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

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 RMI ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial. Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

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

Or

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 44 y 22 microgramos disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0 – 5,0 al inicio. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde, se redujo desde el 39 % (placebo) hasta el 30% (Rebif NF 22 microgramos) y hasta el 27% (Rebif NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif NF 44 microgramos, por comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif NF 22 ó Rebif NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3 – 6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran tenido brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquellos 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 neopterina 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 desarrollo 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.

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

La posología recomendada de Rebif es 44 microgramos administrada 3 veces por semana por vía subcutánea. Una dosis menor de 22 microgramos, también administrada 3 veces por

dw

Abr-14

MARIA ELIZABETH GONZALEZ
DIRECTORA TECNICA DE FARMACIA
M.P. 14318 M.N. 12048

semana por vía subcutánea, es recomendada para pacientes que no toleran la dosis mayor a criterio del especialista tratante.

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

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

Primer evento desmielinizante

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

Esclerosis múltiple recidivante-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.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Microangiopatía trombótica

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

Pacientes con depresión o ideación suicida

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

Enfermedad convulsiva

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

Enfermedad cardíaca

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

aw
Abr-14

MARIA EUGENIA BOTTI
DIRECTORA TÉCNICA DE FARMACOVIGILANCIA
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

Página 6 de 12



014

es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea(ver sección Reacciones adversas).

Falla renal o hepática grave y mielosupresión grave

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

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes frente al Interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al Interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al Interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y 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 RebifNF..

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

Otras formas de esclerosis múltiple

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

Alcohol bencílico

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Embarazo y lactancia

on
Abr-14

MARIA ELIZABETH SUAREZ
DIRECTORA TÉCNICA EJECUTIVA
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

Mujeres con posibilidad de embarazo

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista de reacciones adversas

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

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

OW

INSTITUTO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE FARMACOS
MEXICO, D.F. 06702
2/048

- 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

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

El Interferón beta presenta cierto potencial para causar daño hepático grave. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. La mayoría de los casos de daño hepático grave se produjeron en los primeros seis meses de tratamiento. No se han identificado factores de riesgo específicos. El tratamiento con Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de insuficiencia hepática (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

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

Trastornos endócrinos

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

Trastornos del sistema inmune

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio
 Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la visión

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

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Eventos tromboembólicos*

ON

Abr-14

MARIA ELIZABETH...
 DIRECTORA TÉCNICA...
 M.P. 14.315 - M.V. 12.048

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náusea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

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

Poco frecuente: Urticaria*

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

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos

Frecuente: Mialgia, artralgia

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

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

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

Raros: Celulitis del sitio de inyección*

Efectos de la clase

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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.

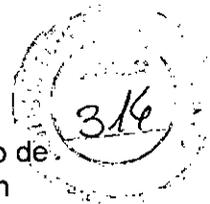
Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CN

Abr-14

MARIA ELIZABETH COSTI
DIRECTORA TÉCNICA DE CADA
M.F. 24348 - M.A. 12.048

0145



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

Para uso multidosis. Sólo deben utilizarse soluciones de claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.
Después de la primera inyección utilizar en los siguientes 28 días.
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.

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

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el tratamiento sin indicación del médico.
No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.
No use medicamentos vencidos
En caso de sobredosis concorra al centro asistencial más próximo

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 4 cartuchos de 22 mcg/0,5 mL.
Envases conteniendo 4 cartuchos de 44 mcg/0,5 mL.

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

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

Importado y Distribuido por:

Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Buenos Aires.
Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

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

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

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

Fecha de última revisión: Abr-2014

Fuente: SmPC - MDS 8.0/ Información de seguridad MDS 9.0

PROYECTO DE PROSPECTO

145



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

Solución inyectable libre de Albúmina en jeringas pre-llenadas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rebif NF 22 µg

Cada jeringa pre-llenada contiene:

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

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

Rebif NF 44 µg

Cada jeringa pre-llenada contiene:

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

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

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

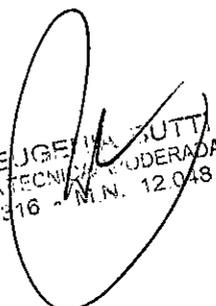
**producido por tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO-K1).

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Rebif NF 22 µg

 Abr-14


MARIA EUGENIA TUTTI
DIRECTORA TÉCNICA MODERADA
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

143
257

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

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

Rebif NF 44 µg

Rebif NF 44 µg está indicado para el tratamiento de:

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

El 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:

CR

Abr-14

MARIA ELENA...
DIRECTORA...
M. ...
C48

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.

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

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3 – 6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran tenido brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin

aw Abr-14

MARIA FLORENTINA SANTI
 DIRECTORA GENERAL DE FDA
 14/04/2014

brotos; 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 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.

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.

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

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 subcutánea 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

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

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

Uso pediátrico

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

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

OM

Abr-14

MAR 2014
JUN 2014
AUG 2014
OCT 2014
DEC 2014
FEB 2015
APR 2015
MAY 2015
JUL 2015
SEP 2015
NOV 2015
JAN 2016
FEB 2016
MAR 2016
ABR 2016
MAY 2016
JUN 2016
JUL 2016
AUG 2016
SEP 2016
OCT 2016
NOV 2016
DEC 2016
JAN 2017
FEB 2017
MAR 2017
ABR 2017
MAY 2017
JUN 2017
JUL 2017
AUG 2017
SEP 2017
OCT 2017
NOV 2017
DEC 2017
JAN 2018
FEB 2018
MAR 2018
ABR 2018
MAY 2018
JUN 2018
JUL 2018
AUG 2018
SEP 2018
OCT 2018
NOV 2018
DEC 2018
JAN 2019
FEB 2019
MAR 2019
ABR 2019
MAY 2019
JUN 2019
JUL 2019
AUG 2019
SEP 2019
OCT 2019
NOV 2019
DEC 2019
JAN 2020
FEB 2020
MAR 2020
ABR 2020
MAY 2020
JUN 2020
JUL 2020
AUG 2020
SEP 2020
OCT 2020
NOV 2020
DEC 2020
JAN 2021
FEB 2021
MAR 2021
ABR 2021
MAY 2021
JUN 2021
JUL 2021
AUG 2021
SEP 2021
OCT 2021
NOV 2021
DEC 2021
JAN 2022
FEB 2022
MAR 2022
ABR 2022
MAY 2022
JUN 2022
JUL 2022
AUG 2022
SEP 2022
OCT 2022
NOV 2022
DEC 2022
JAN 2023
FEB 2023
MAR 2023
ABR 2023
MAY 2023
JUN 2023
JUL 2023
AUG 2023
SEP 2023
OCT 2023
NOV 2023
DEC 2023
JAN 2024
FEB 2024
MAR 2024
ABR 2024
MAY 2024
JUN 2024
JUL 2024
AUG 2024
SEP 2024
OCT 2024
NOV 2024
DEC 2024
JAN 2025
FEB 2025
MAR 2025
ABR 2025
MAY 2025
JUN 2025
JUL 2025
AUG 2025
SEP 2025
OCT 2025
NOV 2025
DEC 2025
JAN 2026
FEB 2026
MAR 2026
ABR 2026
MAY 2026
JUN 2026
JUL 2026
AUG 2026
SEP 2026
OCT 2026
NOV 2026
DEC 2026
JAN 2027
FEB 2027
MAR 2027
ABR 2027
MAY 2027
JUN 2027
JUL 2027
AUG 2027
SEP 2027
OCT 2027
NOV 2027
DEC 2027
JAN 2028
FEB 2028
MAR 2028
ABR 2028
MAY 2028
JUN 2028
JUL 2028
AUG 2028
SEP 2028
OCT 2028
NOV 2028
DEC 2028
JAN 2029
FEB 2029
MAR 2029
ABR 2029
MAY 2029
JUN 2029
JUL 2029
AUG 2029
SEP 2029
OCT 2029
NOV 2029
DEC 2029
JAN 2030
FEB 2030
MAR 2030
ABR 2030
MAY 2030
JUN 2030
JUL 2030
AUG 2030
SEP 2030
OCT 2030
NOV 2030
DEC 2030
JAN 2031
FEB 2031
MAR 2031
ABR 2031
MAY 2031
JUN 2031
JUL 2031
AUG 2031
SEP 2031
OCT 2031
NOV 2031
DEC 2031
JAN 2032
FEB 2032
MAR 2032
ABR 2032
MAY 2032
JUN 2032
JUL 2032
AUG 2032
SEP 2032
OCT 2032
NOV 2032
DEC 2032
JAN 2033
FEB 2033
MAR 2033
ABR 2033
MAY 2033
JUN 2033
JUL 2033
AUG 2033
SEP 2033
OCT 2033
NOV 2033
DEC 2033
JAN 2034
FEB 2034
MAR 2034
ABR 2034
MAY 2034
JUN 2034
JUL 2034
AUG 2034
SEP 2034
OCT 2034
NOV 2034
DEC 2034
JAN 2035
FEB 2035
MAR 2035
ABR 2035
MAY 2035
JUN 2035
JUL 2035
AUG 2035
SEP 2035
OCT 2035
NOV 2035
DEC 2035
JAN 2036
FEB 2036
MAR 2036
ABR 2036
MAY 2036
JUN 2036
JUL 2036
AUG 2036
SEP 2036
OCT 2036
NOV 2036
DEC 2036
JAN 2037
FEB 2037
MAR 2037
ABR 2037
MAY 2037
JUN 2037
JUL 2037
AUG 2037
SEP 2037
OCT 2037
NOV 2037
DEC 2037
JAN 2038
FEB 2038
MAR 2038
ABR 2038
MAY 2038
JUN 2038
JUL 2038
AUG 2038
SEP 2038
OCT 2038
NOV 2038
DEC 2038
JAN 2039
FEB 2039
MAR 2039
ABR 2039
MAY 2039
JUN 2039
JUL 2039
AUG 2039
SEP 2039
OCT 2039
NOV 2039
DEC 2039
JAN 2040
FEB 2040
MAR 2040
ABR 2040
MAY 2040
JUN 2040
JUL 2040
AUG 2040
SEP 2040
OCT 2040
NOV 2040
DEC 2040
JAN 2041
FEB 2041
MAR 2041
ABR 2041
MAY 2041
JUN 2041
JUL 2041
AUG 2041
SEP 2041
OCT 2041
NOV 2041
DEC 2041
JAN 2042
FEB 2042
MAR 2042
ABR 2042
MAY 2042
JUN 2042
JUL 2042
AUG 2042
SEP 2042
OCT 2042
NOV 2042
DEC 2042
JAN 2043
FEB 2043
MAR 2043
ABR 2043
MAY 2043
JUN 2043
JUL 2043
AUG 2043
SEP 2043
OCT 2043
NOV 2043
DEC 2043
JAN 2044
FEB 2044
MAR 2044
ABR 2044
MAY 2044
JUN 2044
JUL 2044
AUG 2044
SEP 2044
OCT 2044
NOV 2044
DEC 2044
JAN 2045
FEB 2045
MAR 2045
ABR 2045
MAY 2045
JUN 2045
JUL 2045
AUG 2045
SEP 2045
OCT 2045
NOV 2045
DEC 2045
JAN 2046
FEB 2046
MAR 2046
ABR 2046
MAY 2046
JUN 2046
JUL 2046
AUG 2046
SEP 2046
OCT 2046
NOV 2046
DEC 2046
JAN 2047
FEB 2047
MAR 2047
ABR 2047
MAY 2047
JUN 2047
JUL 2047
AUG 2047
SEP 2047
OCT 2047
NOV 2047
DEC 2047
JAN 2048
FEB 2048
MAR 2048
ABR 2048
MAY 2048
JUN 2048
JUL 2048
AUG 2048
SEP 2048
OCT 2048
NOV 2048
DEC 2048
JAN 2049
FEB 2049
MAR 2049
ABR 2049
MAY 2049
JUN 2049
JUL 2049
AUG 2049
SEP 2049
OCT 2049
NOV 2049
DEC 2049
JAN 2050
FEB 2050
MAR 2050
ABR 2050
MAY 2050
JUN 2050
JUL 2050
AUG 2050
SEP 2050
OCT 2050
NOV 2050
DEC 2050
JAN 2051
FEB 2051
MAR 2051
ABR 2051
MAY 2051
JUN 2051
JUL 2051
AUG 2051
SEP 2051
OCT 2051
NOV 2051
DEC 2051
JAN 2052
FEB 2052
MAR 2052
ABR 2052
MAY 2052
JUN 2052
JUL 2052
AUG 2052
SEP 2052
OCT 2052
NOV 2052
DEC 2052
JAN 2053
FEB 2053
MAR 2053
ABR 2053
MAY 2053
JUN 2053
JUL 2053
AUG 2053
SEP 2053
OCT 2053
NOV 2053
DEC 2053
JAN 2054
FEB 2054
MAR 2054
ABR 2054
MAY 2054
JUN 2054
JUL 2054
AUG 2054
SEP 2054
OCT 2054
NOV 2054
DEC 2054
JAN 2055
FEB 2055
MAR 2055
ABR 2055
MAY 2055
JUN 2055
JUL 2055
AUG 2055
SEP 2055
OCT 2055
NOV 2055
DEC 2055
JAN 2056
FEB 2056
MAR 2056
ABR 2056
MAY 2056
JUN 2056
JUL 2056
AUG 2056
SEP 2056
OCT 2056
NOV 2056
DEC 2056
JAN 2057
FEB 2057
MAR 2057
ABR 2057
MAY 2057
JUN 2057
JUL 2057
AUG 2057
SEP 2057
OCT 2057
NOV 2057
DEC 2057
JAN 2058
FEB 2058
MAR 2058
ABR 2058
MAY 2058
JUN 2058
JUL 2058
AUG 2058
SEP 2058
OCT 2058
NOV 2058
DEC 2058
JAN 2059
FEB 2059
MAR 2059
ABR 2059
MAY 2059
JUN 2059
JUL 2059
AUG 2059
SEP 2059
OCT 2059
NOV 2059
DEC 2059
JAN 2060
FEB 2060
MAR 2060
ABR 2060
MAY 2060
JUN 2060
JUL 2060
AUG 2060
SEP 2060
OCT 2060
NOV 2060
DEC 2060
JAN 2061
FEB 2061
MAR 2061
ABR 2061
MAY 2061
JUN 2061
JUL 2061
AUG 2061
SEP 2061
OCT 2061
NOV 2061
DEC 2061
JAN 2062
FEB 2062
MAR 2062
ABR 2062
MAY 2062
JUN 2062
JUL 2062
AUG 2062
SEP 2062
OCT 2062
NOV 2062
DEC 2062
JAN 2063
FEB 2063
MAR 2063
ABR 2063
MAY 2063
JUN 2063
JUL 2063
AUG 2063
SEP 2063
OCT 2063
NOV 2063
DEC 2063
JAN 2064
FEB 2064
MAR 2064
ABR 2064
MAY 2064
JUN 2064
JUL 2064
AUG 2064
SEP 2064
OCT 2064
NOV 2064
DEC 2064
JAN 2065
FEB 2065
MAR 2065
ABR 2065
MAY 2065
JUN 2065
JUL 2065
AUG 2065
SEP 2065
OCT 2065
NOV 2065
DEC 2065
JAN 2066
FEB 2066
MAR 2066
ABR 2066
MAY 2066
JUN 2066
JUL 2066
AUG 2066
SEP 2066
OCT 2066
NOV 2066
DEC 2066
JAN 2067
FEB 2067
MAR 2067
ABR 2067
MAY 2067
JUN 2067
JUL 2067
AUG 2067
SEP 2067
OCT 2067
NOV 2067
DEC 2067
JAN 2068
FEB 2068
MAR 2068
ABR 2068
MAY 2068
JUN 2068
JUL 2068
AUG 2068
SEP 2068
OCT 2068
NOV 2068
DEC 2068
JAN 2069
FEB 2069
MAR 2069
ABR 2069
MAY 2069
JUN 2069
JUL 2069
AUG 2069
SEP 2069
OCT 2069
NOV 2069
DEC 2069
JAN 2070
FEB 2070
MAR 2070
ABR 2070
MAY 2070
JUN 2070
JUL 2070
AUG 2070
SEP 2070
OCT 2070
NOV 2070
DEC 2070
JAN 2071
FEB 2071
MAR 2071
ABR 2071
MAY 2071
JUN 2071
JUL 2071
AUG 2071
SEP 2071
OCT 2071
NOV 2071
DEC 2071
JAN 2072
FEB 2072
MAR 2072
ABR 2072
MAY 2072
JUN 2072
JUL 2072
AUG 2072
SEP 2072
OCT 2072
NOV 2072
DEC 2072
JAN 2073
FEB 2073
MAR 2073
ABR 2073
MAY 2073
JUN 2073
JUL 2073
AUG 2073
SEP 2073
OCT 2073
NOV 2073
DEC 2073
JAN 2074
FEB 2074
MAR 2074
ABR 2074
MAY 2074
JUN 2074
JUL 2074
AUG 2074
SEP 2074
OCT 2074
NOV 2074
DEC 2074
JAN 2075
FEB 2075
MAR 2075
ABR 2075
MAY 2075
JUN 2075
JUL 2075
AUG 2075
SEP 2075
OCT 2075
NOV 2075
DEC 2075
JAN 2076
FEB 2076
MAR 2076
ABR 2076
MAY 2076
JUN 2076
JUL 2076
AUG 2076
SEP 2076
OCT 2076
NOV 2076
DEC 2076
JAN 2077
FEB 2077
MAR 2077
ABR 2077
MAY 2077
JUN 2077
JUL 2077
AUG 2077
SEP 2077
OCT 2077
NOV 2077
DEC 2077
JAN 2078
FEB 2078
MAR 2078
ABR 2078
MAY 2078
JUN 2078
JUL 2078
AUG 2078
SEP 2078
OCT 2078
NOV 2078
DEC 2078
JAN 2079
FEB 2079
MAR 2079
ABR 2079
MAY 2079
JUN 2079
JUL 2079
AUG 2079
SEP 2079
OCT 2079
NOV 2079
DEC 2079
JAN 2080
FEB 2080
MAR 2080
ABR 2080
MAY 2080
JUN 2080
JUL 2080
AUG 2080
SEP 2080
OCT 2080
NOV 2080
DEC 2080
JAN 2081
FEB 2081
MAR 2081
ABR 2081
MAY 2081
JUN 2081
JUL 2081
AUG 2081
SEP 2081
OCT 2081
NOV 2081
DEC 2081
JAN 2082
FEB 2082
MAR 2082
ABR 2082
MAY 2082
JUN 2082
JUL 2082
AUG 2082
SEP 2082
OCT 2082
NOV 2082
DEC 2082
JAN 2083
FEB 2083
MAR 2083
ABR 2083
MAY 2083
JUN 2083
JUL 2083
AUG 2083
SEP 2083
OCT 2083
NOV 2083
DEC 2083
JAN 2084
FEB 2084
MAR 2084
ABR 2084
MAY 2084
JUN 2084
JUL 2084
AUG 2084
SEP 2084
OCT 2084
NOV 2084
DEC 2084
JAN 2085
FEB 2085
MAR 2085
ABR 2085
MAY 2085
JUN 2085
JUL 2085
AUG 2085
SEP 2085
OCT 2085
NOV 2085
DEC 2085
JAN 2086
FEB 2086
MAR 2086
ABR 2086
MAY 2086
JUN 2086
JUL 2086
AUG 2086
SEP 2086
OCT 2086
NOV 2086
DEC 2086
JAN 2087
FEB 2087
MAR 2087
ABR 2087
MAY 2087
JUN 2087
JUL 2087
AUG 2087
SEP 2087
OCT 2087
NOV 2087
DEC 2087
JAN 2088
FEB 2088
MAR 2088
ABR 2088
MAY 2088
JUN 2088
JUL 2088
AUG 2088
SEP 2088
OCT 2088
NOV 2088
DEC 2088
JAN 2089
FEB 2089
MAR 2089
ABR 2089
MAY 2089
JUN 2089
JUL 2089
AUG 2089
SEP 2089
OCT 2089
NOV 2089
DEC 2089
JAN 2090
FEB 2090
MAR 2090
ABR 2090
MAY 2090
JUN 2090
JUL 2090
AUG 2090
SEP 2090
OCT 2090
NOV 2090
DEC 2090
JAN 2091
FEB 2091
MAR 2091
ABR 2091
MAY 2091
JUN 2091
JUL 2091
AUG 2091
SEP 2091
OCT 2091
NOV 2091
DEC 2091
JAN 2092
FEB 2092
MAR 2092
ABR 2092
MAY 2092
JUN 2092
JUL 2092
AUG 2092
SEP 2092
OCT 2092
NOV 2092
DEC 2092
JAN 2093
FEB 2093
MAR 2093
ABR 2093
MAY 2093
JUN 2093
JUL 2093
AUG 2093
SEP 2093
OCT 2093
NOV 2093
DEC 2093
JAN 2094
FEB 2094
MAR 2094
ABR 2094
MAY 2094
JUN 2094
JUL 2094
AUG 2094
SEP 2094
OCT 2094
NOV 2094
DEC 2094
JAN 2095
FEB 2095
MAR 2095
ABR 2095
MAY 2095
JUN 2095
JUL 2095
AUG 2095
SEP 2095
OCT 2095
NOV 2095
DEC 2095
JAN 2096
FEB 2096
MAR 2096
ABR 2096
MAY 2096
JUN 2096
JUL 2096
AUG 2096
SEP 2096
OCT 2096
NOV 2096
DEC 2096
JAN 2097
FEB 2097
MAR 2097
ABR 2097
MAY 2097
JUN 2097
JUL 2097
AUG 2097
SEP 2097
OCT 2097
NOV 2097
DEC 2097
JAN 2098
FEB 2098
MAR 2098
ABR 2098
MAY 2098
JUN 2098
JUL 2098
AUG 2098
SEP 2098
OCT 2098
NOV 2098
DEC 2098
JAN 2099
FEB 2099
MAR 2099
ABR 2099
MAY 2099
JUN 2099
JUL 2099
AUG 2099
SEP 2099
OCT 2099
NOV 2099
DEC 2099
JAN 2100
FEB 2100
MAR 2100
ABR 2100
MAY 2100
JUN 2100
JUL 2100
AUG 2100
SEP 2100
OCT 2100
NOV 2100
DEC 2100
JAN 2101
FEB 2101
MAR 2101
ABR 2101
MAY 2101
JUN 2101
JUL 2101
AUG 2101
SEP 2101
OCT 2101
NOV 2101
DEC 2101
JAN 2102
FEB 2102
MAR 2102
ABR 2102
MAY 2102
JUN 2102
JUL 2102
AUG 2102
SEP 2102
OCT 2102
NOV 2102
DEC 2102
JAN 2103
FEB 2103
MAR 2103
ABR 2103
MAY 2103
JUN 2103
JUL 2103
AUG 2103
SEP 2103
OCT 2103
NOV 2103
DEC 2103
JAN 2104
FEB 2104
MAR 2104
ABR 2104
MAY 2104
JUN 2104
JUL 2104
AUG 2104
SEP 2104
OCT 2104
NOV 2104
DEC 2104
JAN 2105
FEB 2105
MAR 2105
ABR 2105
MAY 2105
JUN 2105
JUL 2105
AUG 2105
SEP 2105
OCT 2105
NOV 2105
DEC 2105
JAN 2106
FEB 2106
MAR 2106
ABR 2106
MAY 2106
JUN 2106
JUL 2106
AUG 2106
SEP 2106
OCT 2106
NOV 2106
DEC 2106
JAN 2107
FEB 2107
MAR 2107
ABR 2107
MAY 2107
JUN 2107
JUL 2107
AUG 2107
SEP 2107
OCT 2107
NOV 2107
DEC 2107
JAN 2108
FEB 2108
MAR 2108
ABR 2108
MAY 2108
JUN 2108
JUL 2108
AUG 2108
SEP 2108
OCT 2108
NOV 2108
DEC 2108
JAN 2109
FEB 2109
MAR 2109
ABR 2109
MAY 2109
JUN 2109
JUL 2109
AUG 2109
SEP 2109
OCT 2109
NOV 2109
DEC 2109
JAN 2110
FEB 2110
MAR 2110
ABR 2110
MAY 2110
JUN 2110
JUL 2110
AUG 2110
SEP 2110
OCT 2110
NOV 2110
DEC 2110
JAN 2111
FEB 2111
MAR 2111
ABR 2111
MAY 2111
JUN 2111
JUL 2111
AUG 2111
SEP 2111
OCT 2111
NOV 2111
DEC 2111
JAN 2112
FEB 2112
MAR 2112
ABR 2112
MAY 2112
JUN 2112
JUL 2112
AUG 2112
SEP 2112
OCT 2112
NOV 2112
DEC 2112
JAN 2113
FEB 2113
MAR 2113
ABR 2113
MAY 2113
JUN 2113
JUL 2113
AUG 2113
SEP 2113
OCT 2113
NOV 2113
DEC 2113
JAN 2114
FEB 2114
MAR 2114
ABR 2114
MAY 2114
JUN 2114
JUL 2114
AUG 2114
SEP 2114
OCT 2114
NOV 2114
DEC 2114
JAN 2115
FEB 2115
MAR 2115
ABR 2115
MAY 2115
JUN 2115
JUL 2115
AUG 2115
SEP 2115
OCT 2115
NOV 2115
DEC 2115
JAN 2116
FEB 2116
MAR 2116
ABR 2116
MAY 2116
JUN 2116
JUL 2116
AUG 2116
SEP 2116
OCT 2116
NOV 2116
DEC 2116
JAN 2117
FEB 2117
MAR 2117
ABR 2117
MAY 2117
JUN 2117
JUL 2117
AUG 2117
SEP 2117
OCT 2117
NOV 2117
DEC 2117
JAN 2118
FEB 2118
MAR 2118
ABR 2118
MAY 2118
JUN 2118

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Microangiopatía trombótica

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

Pacientes con depresión o ideación suicida

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

Enfermedad convulsiva

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

Enfermedad cardíaca

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

Necrosis del sitio de inyección

Abr-14

MAPA...
DIRECTOR...
MAB

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

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

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

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

Disfunción hepática

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

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

Anormalidades en estudios de laboratorio

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

Trastornos tiroideos

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

Falla renal o hepática grave y mielosupresión grave

Abr-14

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

Anticuerpos neutralizantes

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

La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al Interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y 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.

Otras formas de esclerosis múltiple

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

Alcohol bencílico

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

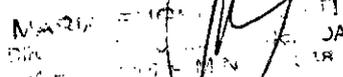
Embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de embarazo

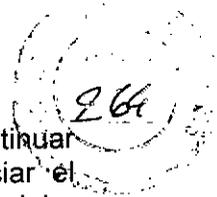
Las mujeres con posibilidad de embarazo deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente queda embarazada o planifica quedar embarazada mientras utiliza Rebif, debe



Abr-14



Página 8 de 12



ser informada de los peligros potenciales y debe considerarse la posibilidad de discontinuar la terapia. En pacientes embarazadas con una tasa alta de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con Rebif debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

Embarazo

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista de reacciones adversas

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

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

CP

Abr-14

MARIA EUGENIA
DIRECTORA GENERAL
MAY 2014

• Frecuencia no conocida

No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

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

Trastornos endócrinos

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

Trastornos del sistema inmune

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio
 Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la visión

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

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Eventos tromboembólicos*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náusea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, erupción, erupción eritematosa, erupción máculo-papular, alopecia*
 Poco frecuente: Urticaria*
 Raros: Edema de Quincke's (angio-edema)*, eritema multiforme*, reacciones de la piel del tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos

Frecuente: Mialgia, artralgia
 Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

ON

Abr-14

0145



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Muy frecuentes: Inflamación del sitio de inyección, reacción del sitio de inyección, síntomas pseudogripales.
- Frecuentes: Dolor en el sitio de inyección, fatiga, asperezas, fiebre
- Poco frecuentes: Necrosis del sitio de inyección, tumefacción del sitio de inyección, absceso del sitio de inyección, infección del sitio de inyección*, aumento de sudoración*
- Raros: Celulitis del sitio de inyección*

Efectos de la clase

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 3 y 12 jeringas prellenadas

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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 concurra al centro asistencial más próximo

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

CH

Abr-14

MARIA EUGENIA COSTI
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 14.316 M.N. 17.068

0145



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: Abr-2013
Fuente: SmPC - MDS 8.0/ Información de seguridad MDS 9.0

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

ch

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA AUTORIZADA
M.P. 14.315 - M.N. 12.048