

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|   |   |
|---|---|
| <b>Nombre del producto:</b>                             | REBIF® NF 44 µg / 0,5 mL. (Interferón β-1a)   |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                              | Solución para inyección, SC.  |
| <b>Fortaleza:</b>                                       | 44 µg / 0,5 mL.   |
| <b>Presentación:</b>                                    | Estuche por 12 jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 0,5 mL.<br>Estuche por 4 cartuchos prellenados de vidrio incoloro con 1,5 mL.  |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>    | MERCK, S.A, Ciudad Guatemala, Guatemala.  |
| <b>Fabricante del producto terminado, ciudad, país:</b> | 1. MERCK SERONO S.A., Corsier-sur- Vevey, Suiza.<br>Ingrediente farmacéutico activo.<br>2. MERCK SERONO S.P.A., Modugno, Italia.<br>Producto terminado.<br>3. ARES TRADING URUGUAY, S.A., Montevideo, Uruguay.<br>Acondicionador. |
| <b>Número de Registro Sanitario.</b>                    | B-10-030-L03  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                            | 3 de febrero de 2010.   |
| <b>Composición:</b>                                     | Cada dosis de 0,5 mL contiene:<br>Interferón β-1a 44 µg<br>Alcohol bencílico 2,5 mg<br>D-Manitol 22,5 mg<br>L-Metionina 0,06 mg<br>Poloxámero 188 0,25 mg   |
| <b>Plazo de validez:</b>                                | Producto antes de abrir: 24 meses.<br>Producto una vez abierto: 4 semanas.  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                   | Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.<br>Protéjase de la luz.<br>Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 25 °C.<br>No congelar. Protéjase de la luz  |

### Indicaciones terapéuticas:

Rebif está indicado para el tratamiento de

- pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de

- desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.
- No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida

**Precauciones: Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.**

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

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. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresis) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio que apuntan a MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en una extensión de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, extensiones de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento pronto (considerar el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente Rebif.

Depresión e ideación suicida

Rebif debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver sección 4.3). 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 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 y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif.

Trastornos convulsivos

Rebif 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.

Cardiopatías

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

tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presentan cardiopatías.

#### Necrosis en la zona de inyección

En algunos pacientes que utilizan Rebif se ha notificado necrosis en la zona de inyección. 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. Si el paciente presenta múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif 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, 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, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif 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 debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda (ver sección 4.8). La mayoría de los casos de daño hepático grave ocurrieron en 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.

#### Trastornos renales y urinarios

##### *Síndrome nefrótico*

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes, incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos a base de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda monitorizar periódicamente para detectar signos o síntomas precoces tales como edema, proteinuria y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar inmediatamente el síndrome nefrótico y considerar la suspensión del tratamiento con Rebif.

#### Alteraciones analíticas

El empleo de interferones se asocia a alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif 44 que con Rebif 22 microgramos. 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 y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif 44 microgramos.

### Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif 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.

### Insuficiencia 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 y 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 44 microgramos, aproximadamente el 13-14% de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe reevaluar el cociente beneficio/riesgo del tratamiento continuado con Rebif.

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

Tan sólo se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes no-ambulatorios con esclerosis múltiple. Rebif no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

### Excipientes

#### *Contenido de sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### *Alcohol bencílico*

Este medicamento contiene alcohol bencílico. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Se debe vigilar a los pacientes menores de 3 años de edad para detectar síntomas respiratorios.

Se debe informar a las pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial del excipiente alcohol bencílico, que se puede acumular con el tiempo y provocar acidosis metabólica. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo potencial del excipiente alcohol bencílico, que se puede acumular con el tiempo y provocar acidosis metabólica.

### **Efectos indeseables:**

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif 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 interferón beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar reacciones adversas graves o persistentes, la dosis de Rebif puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del médico.

#### Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (*un asterisco [\*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización*). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a continuación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia

Raras: Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico\* (efecto de clase para medicamentos de interferón beta; pancitopenia.

##### Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo

##### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilácticas

##### Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevación asintomática de las transaminasas

Frecuentes: Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia

Raras: Fallo hepático, hepatitis autoinmune

##### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio

Raras: Intento de suicidio

##### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones

Frecuencia no conocida: Síntomas neurológicos transitorios (p. ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple

##### Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)

##### Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Acontecimientos tromboembólicos

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

Frecuencia no conocida: Hipertensión arterial pulmonar\* (ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar)

##### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:               Diarrea, vómitos, náuseas

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:               Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia,

Poco frecuentes:        Urticaria

Raras:                    Edema de Quincke, angioedema, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes:               Mialgia, artralgia

Raras:                    Lupus eritematoso inducido por fármacos

#### Trastornos renales y urinarios

Raras:                    Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:        Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales

Frecuentes:             Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre

Poco frecuentes:        Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección\*, aumento de la sudoración

Raras:                    Celulitis en la zona de la inyección

Frecuencia no conocida: Paniculitis (aparecida en el lugar de la inyección)

#### Población pediátrica

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. Los escasos datos de seguridad sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes (2 a 17 años) tratados con Rebif 22 microgramos o 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

#### Efectos de clase

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

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

#### Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

#### **Posología y modo de administración:**

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

Rebif está disponible en tres concentraciones: 8,8 microgramos, 22 microgramos y 44 microgramos. Para pacientes que inician el tratamiento con Rebif, está disponible un envase que contiene Rebif 8,8 microgramos y Rebif 22 microgramos, que cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif, para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan las reacciones adversas, se recomienda que los pacientes comiencen con una dosis de 8,8 microgramos por vía subcutánea y que la dosis se aumente a lo largo de un periodo de 4 semanas hasta la dosis designada como objetivo de acuerdo con el siguiente calendario:

|             | Aumento gradual<br>recomendado<br>(% de la dosis<br>final) | Dosis de aumento<br>gradual<br>para Rebif<br>44 microgramos tres<br>veces por semana (3/s) |
|-------------|--|--|
| Semanas 1-2 | 20%  | 8,8 microgramos 3/s  |
| Semanas 3-4 | 50%  | 22 microgramos 3/s   |
| Semanas 5+  | 100%   | 44 microgramos 3/s   |

#### Primer episodio desmielinizante

La posología para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

#### Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif 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.

#### Población pediátrica

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. No obstante, un estudio pediátrico retrospectivo de cohortes ha recogido datos de seguridad de Rebif a partir de historias clínicas de niños (n=52) y adolescentes (n=255). Los resultados de este estudio sugieren que el perfil de seguridad en los niños (de 2 a 11 años) y en los adolescentes (de 12 a 17 años) tratados con Rebif 22 microgramos o 44 microgramos por vía subcutánea tres veces por semana es similar al observado en adultos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rebif en niños menores de 2 años. Rebif no se debe utilizar en este grupo de edad.

#### Forma de administración

Rebif se administra 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.

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif 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 y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios de interacciones 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 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 con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif y corticoides o ACTH durante los brotes.

## **Uso en embarazo y lactancia:**

### **Embarazo**

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia post-comercialización indican que no existe un aumento del riesgo de anomalías congénitas importantes tras la exposición a interferón beta antes de la concepción o tras la exposición durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es dudosa, ya que los datos se recabaron cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo y el tratamiento probablemente se interrumpió al detectarse o confirmarse el embarazo.

La experiencia con la exposición durante el segundo y el tercer trimestre es muy limitada.

De acuerdo con los datos en animales (ver sección 5.3), posiblemente exista un aumento del riesgo de aborto espontáneo. No es posible evaluar adecuadamente el riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta con arreglo a los datos actualmente disponibles, pero los datos no sugieren hasta ahora un aumento del riesgo.

En aquellos casos en los que esté clínicamente indicado, se puede considerar el uso de Rebif durante el embarazo.

### **Lactancia**

La información limitada disponible sobre la transferencia de interferón beta-1a a la leche materna, junto con las características químicas y fisiológicas del interferón beta, sugieren que los niveles de interferón beta-1a excretados en la leche materna son insignificantes. No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes.

Rebif puede ser utilizado durante la lactancia. Fertilidad

No se han investigado los efectos de Rebif sobre la fertilidad.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, relacionadas con uso de interferón beta (p. ej. mareos), podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

### **Sobredosis:**

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

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L03AB07.

L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03. Inmunoestimulantes, L03A. Citokinas e inmunomoduladores, L03AB. Interferones

Los interferones son un grupo de glucoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif (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 glucosilado, como la proteína natural.

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

El mecanismo de acción preciso de Rebif 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 en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes inscritos 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 ovalada 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 44 microgramos tres veces por semana, Rebif 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 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 44 microgramos administrado tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

| Estadísticas paramétricas   | Tratamiento        |                                | Comparación entre tratamientos<br>Rebif 44 µg 3/s frente a placebo |   |  |
|---|--------------------|--------------------------------|--|---|--|
|   | Placebo<br>(n=171) | Rebif 44<br>µg 3/s*<br>(n=171) | Reducción<br>del riesgo  | Razón de<br>riesgos<br>proporcionales<br>de Cox [IC<br>95%] | Valor de<br>p, rangos<br>loga-<br>rítmicos |
| <b>Conversión según McDonald (2005)</b>   |                    |                                |  |   |  |
| Número de episodios   | 144                | 106                            |  |   |  |
| Estimación de Kaplan-Meier  | 85,8%              | 62,5%                          | 51%  | 0,49 [0,38;0,64]  | <0,001                                     |
| <b>Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida</b>   |                    |                                |  |   |  |
| Número de episodios   | 60                 | 33                             |  |   |  |
| Estimación de Kaplan-Meier  | 37,5%              | 20,6%                          | 52%  | 0,48 [0,31;0,73]  | <0,001                                     |
| <b>Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego</b> |                    |                                |  |   |  |
| 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 remitente-recurrente

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif en pacientes con esclerosis múltiple remitente- recurrente, 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 44 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 27% (Rebif 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 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif 44 microgramos, en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif 22 ó Rebif 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 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 presentado brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (Rebif 22 microgramos y 44 microgramos combinados). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

### Esclerosis múltiple primaria progresiva

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

## **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

### Absorción

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

### Distribución

Tras inyecciones subcutáneas repetidas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif se observaron, por regla general, concentraciones máximas al cabo de 8 horas, si bien esto era muy variable.

### Eliminación

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

### Metabolismo

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

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Rebif.

Un estudio de toxicidad embrionofetal en monos no mostró ninguna evidencia de trastornos de la reproducción. Se ha notificado un aumento del riesgo de aborto en estudios realizados en animales con otros interferones alfa y beta. No se dispone de información sobre los efectos del interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La solución inyectable en jeringa precargada está lista para su uso. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

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

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

### **Instrucciones de uso**

#### **Forma de administración**

Rebif® NF debe administrarse por vía subcutánea (bajo la piel)

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

## Dónde inyectar Rebif® NF

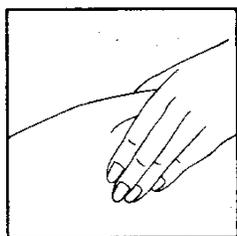


- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre).
- Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando, 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.

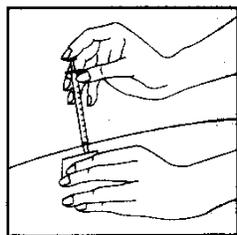
NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

## Como inyectar Rebif® NF jeringas prellenadas

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



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



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

- Masajee suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.

- Elimine todo el material utilizado: una vez que haya acabado de ponerse la inyección, deseche inmediatamente la jeringa en un recipiente apropiado para ello.

### Cómo debe administrarse Rebif® NF Cartuchos

- Rebif® NF debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel).
- La(s) primera(s) inyección(es) deben administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario adecuadamente cualificado.
- Tras recibir el entrenamiento adecuado, usted, un miembro de su familia, amigo o persona encargada de su cuidado puede usar cartuchos de Rebif® NF con el dispositivo de autoinyección RebiSmart™ para administrar el medicamento en su domicilio.
- Con el dispositivo se incluyen unas instrucciones completas sobre su uso; sígalas atentamente.

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

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

### Dónde inyectar Rebif® NF



- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre).
- 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 sanitario sobre cualquier cosa que observe.

- 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.

### Cómo inyectar Rebif® NF

- El médico le indicará cómo escoger la dosis correcta (de 22 microgramos o de 44 microgramos). Lea también las instrucciones del manual que se incluye con el dispositivo.
- El médico recetará el dispositivo RebiSmart™

*Si usted usa RebiSmart™*



- Por favor, antes de la inyección asegúrese de que la dosis mostrada en la pantalla del dispositivo se corresponde con la dosis recetada.
- 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 6.4 “Precauciones especiales de conservación de Rebif® NF”.

### Advertencias de este y todos los medicamentos

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos.

En caso de sobredosis concorra al centro asistencial más próximo.

### Si olvidó usar Rebif® NF

Si no se pone alguna 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.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2025-01-23.**