

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: REBIF® NF 44 µg / 0,5 mL.
(Interferón β-1a)

Forma farmacéutica: Solución para inyección, SC.

Fortaleza: 44 µg / 0,5 mL.

Presentación: Estuche por 12 jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 0,5 mL en 12 inyectores.
Estuche por 12 jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 0,5 mL.
Estuche por 4 cartuchos prellenados de vidrio incoloro con 1,5 mL.

Titular del Registro

Sanitario, ciudad, país: MERCK, S.A, Ciudad Guatemala, Guatemala.

Fabricante del producto

terminado, ciudad, país: MERCK SERONO S.P.A, Modugno, Italia.

Producto terminado.

ARES TRADING URUGUAY, S.A, Montevideo, Uruguay.

Acondicionador.

Número de Registro

Sanitario: B-10-030-L03.

Fecha de Inscripción: 3 de febrero de 2010.

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0,5 mL o cartucho prellenado de 1,5 mL contiene:

Interferón β-1a 44 ug o 132 ug

Alcohol bencílico 2,5 mg o 7,5 mg

D-Manitol

L-Metionina

Poloxámero 188

Buffer de acetato de sodio

Plazo de validez: Producto antes de abrir: 24 meses.
Producto una vez abierto: 4 semanas.

Condiciones de

almacenamiento: Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar.
Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

REBIF® NF está indicado para el tratamiento de los pacientes que presentan esclerosis múltiple en brotes.

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes que presentan hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Pacientes que presentan depresión grave activa y/o ideación suicida.
- Niños con esclerosis múltiple menores de 12 años.

Precauciones:

REBIF® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. 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.

REBIF® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas y en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardiaca 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.

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 límite superior de la normalidad (ULN)).

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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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.

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.

En algunos pacientes que utilizan REBIF® NF 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 y que alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

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

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de REBIF® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender

el tratamiento con REBIF® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

En los ensayos clínicos con REBIF® NF fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1 - 3 % de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el 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 interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

REBIF® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. 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.

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.

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.

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Efectos indeseables:

Descripción general

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con REBIF® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70 % de los pacientes tratados con REBIF® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los

primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30 % de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema.

También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta 1a suelen ser leves, 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 disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Reacciones adversas según su frecuencia

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

Muy frecuentes: $\geq 1/10$.

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$.

Raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$.

Muy raras: $< 1/10\ 000$.

Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos

Los datos presentados se obtuvieron tras combinar los datos de varios ensayos clínicos en esclerosis múltiple (placebo: 824 pacientes; REBIF® NF 22 microgramos 3 veces por semana: 398 pacientes; REBIF® NF 44 microgramos tres veces por semana: 727 pacientes) y muestran la frecuencia de reacciones adversas observadas a los seis meses (exceso respecto al placebo).

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones			Absceso en el punto de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia		
Trastornos endocrinos			Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción, erupción eritematosa, maculopapular, exantema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgias, artralgias	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Elevación asintomática de las transaminasas		

Se describen para REBIF® NF, como para otros interferones con efectos hepatotóxicos, casos de daño hepático grave 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.

Reacciones adversas identificadas mediante farmacovigilancia después de la comercialización (frecuencia desconocida):

- Infecciones e infestaciones: infecciones en la zona de inyección, incluyendo celulitis.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica.
- Trastornos psiquiátricos: intento de suicidio.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.
- Trastornos vasculares: fenómenos tromboembólicos.
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis con o sin ictericia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, urticaria, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, pérdida de cabello.

Reacciones adversas aplicables a la clase farmacológica

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.

Posología y modo de administración:

La posología recomendada de REBIF® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Niños y adolescentes

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con REBIF® NF 22 microgramos por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de información limitada sobre el uso de REBIF® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, REBIF® NF no debe utilizarse en esta población.

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.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 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 P450, 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.

Uso en embarazo y lactancia:

Existe 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. El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

No se sabe 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 conducción de vehículos / maquinarias:

Ciertas reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, asociadas con escasa frecuencia al uso de interferón beta, podría influir sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinarias.

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.

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes.

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

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

REBIF® NF (interferón beta-1a) está constituido por la secuencia original de aminoácidos del interferón beta humano natural. Se produce en células de mamífero (Ovario de Hámster Chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de REBIF® NF en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remite, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3 - 12 millones de UI) administrados por vía subcutánea tres veces por semana.

En un estudio de 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 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 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.

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

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

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 compartimiento 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 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 se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

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

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

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

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

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2018-09-06.