

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 22 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 22 microgramos (6 MUI\*) de interferón beta-1a\*\*.

\*Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,5 a 4,5 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Rebif está indicado para el tratamiento de la 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 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### **4.2 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 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.

#### Posología

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.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan las reacciones adversas. El envase de inicio de Rebif cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

#### 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

### 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

### 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 (ver sección 4.8). 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. 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.

### 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 (ver sección 4.8).

### 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 22 microgramos, aproximadamente el 24% de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif, 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

### 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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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 neopterinina 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, neopterinina 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 neopterinina, 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.

#### 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 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 22 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

## Metabolismo

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

### **5.3 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 embriofetal 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio tipo 1, de 1 ml de capacidad, con aguja de acero inoxidable que contiene 0,5 ml de solución.

Rebif 22 microgramos se presenta en un envase con 1, 3, 12 o 36 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/001  
EU/1/98/063/002  
EU/1/98/063/003  
EU/1/98/063/020

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998  
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 44 microgramos (12 MUI\*) de interferón beta-1a\*\*.

\*Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,5 a 4,5 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).
- 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 (ver sección 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 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 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.

### Posología

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 recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Rebif 44 microgramos tres 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

### 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

### 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos 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 antidepressivos.

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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

### 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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 Rebif 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3/s (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- rítmicos
<b>Conversión según McDonald (2005)</b>					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
<b>Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida</b>					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego</b>					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
3/s: tres veces por semana, IC: intervalo de confianza * Razón media de mínimos cuadrados [IC 95%]					

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 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 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

### Metabolismo

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

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio tipo 1, de 1 ml de capacidad con aguja de acero inoxidable que contiene 0,5 ml de solución.

Rebif 44 microgramos se presenta en envases con 1, 3, 12 o 36 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/004  
EU/1/98/063/005  
EU/1/98/063/006  
EU/1/98/063/021

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998  
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en jeringa precargada  
Rebif 22 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (0,2 ml) contiene 8,8 microgramos (2,4 MUI\*) de interferón beta-1a \*\*.

\*Millones de unidades internacionales se determina utilizando el bioanálisis del efecto citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 1,0 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,2 ml.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 22 microgramos (6 MUI\*) de interferón beta-1a\*\*.

\* Millones de unidades internacionales se determina utilizando el bioanálisis del efecto citopático (CPE) frente al patrón interno de interferón 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).

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,5 a 4,5 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).
- 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 (ver sección 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

## Posología

El envase de inicio Rebif 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 recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Rebif 44 microgramos tres 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

### 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### 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 (ver

sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

#### 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### 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 (ver sección 4.8). 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. 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.

### 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 (ver sección 4.8).

### 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 22 microgramos, aproximadamente el 24% de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif, 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

#### 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 Rebif 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3/s (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- rítmicos
<b>Conversión según McDonald (2005)</b>					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
<b>Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida</b>					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego</b>					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
3/s: tres veces por semana, IC: intervalo de confianza * Razón media de mínimos cuadrados [IC 95%]					

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 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 22 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{\text{tau}}$  y  $C_{\text{max}}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

### Metabolismo

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

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Para pacientes que comienzan el tratamiento con Rebif, se dispone de un envase con Rebif 8,8 microgramos y Rebif 22 microgramos. El envase contiene 6 dosis individuales de 0,2 ml de Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en una jeringa de vidrio tipo 1 de 1 ml de capacidad con una aguja de acero inoxidable y 6 dosis individuales de 0,5 ml de Rebif 22 microgramos solución inyectable en una jeringa de vidrio tipo 1 de 1 ml de capacidad con una aguja de acero inoxidable.

Este envase cubre las necesidades del paciente individual durante el primer mes de tratamiento.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/007

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998  
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado contiene 66 microgramos (18 MUI\*) de interferón beta-1a\*\* en 1,5 ml de solución, que corresponden a 44 microgramos/ml.

\* Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en cartucho.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,7 a 4,1 y osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rebif está indicado para el tratamiento de la 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 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

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.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan las reacciones adversas. El envase de inicio de Rebif cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

#### 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 solución inyectable por vía subcutánea en un cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a 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.

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.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

### 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

### 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 (ver sección 4.8). 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 glomerulosclerosis 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. 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.

### 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 repetir las de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea (ver sección 4.8).

### 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 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, 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 de 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

### 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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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 neopterinina 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, neopterinina 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 neopterinina, 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.

#### 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 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 22 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

## Metabolismo

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

### **5.3 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 embriofetal 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) lejos del congelador. No congelar. Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El dispositivo (RebiSmart) con cartucho precargado de Rebif debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de la caja de almacenamiento del dispositivo.

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cartuchos (de vidrio tipo 1), con tapón (de goma) y cápsula de cierre (de aluminio con goma de halobutilo) que contienen 1,5 ml de solución inyectable.

Tamaño del envase de 4 ó 12 cartuchos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable en cartucho precargado está lista para su uso con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart. Para consultar la conservación del dispositivo con el cartucho, ver sección 6.4.

Para uso multidosis. 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/008  
EU/1/98/063/018

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998  
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado contiene 132 microgramos (36 MUI\*) de interferón beta-1a\*\* en 1,5 ml de solución, que corresponden a 88 microgramos/ml.

\* Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en cartucho.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,7 a 4,1 y osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).
- 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 (ver sección 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

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.

#### Posología

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 recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Rebif 44 microgramos tres 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 solución inyectable por vía subcutánea en un cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a 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.

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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

##### 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

##### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

### 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 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, 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 de 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.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

### 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.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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 neopterinina 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, neopterinina 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 neopterinina, 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 Rebif 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3/s (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- 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)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
3/s: tres veces por semana, IC: intervalo de confianza * Razón media de mínimos cuadrados [IC 95%]					

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 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 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

### Metabolismo

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

## **5.3 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 embriofetal 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol

Poloxámero 188

L-metionina

Alcohol bencílico

Acetato sódico

Ácido acético para ajuste del pH

Hidróxido sódico para ajuste del pH

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

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

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) lejos del congelador. No congelar. Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El dispositivo (RebiSmart) con cartucho precargado de Rebif debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de la caja de almacenamiento del dispositivo.

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cartuchos (de vidrio tipo 1), con tapón (de goma) y cápsula de cierre (de aluminio con goma de halobutilo) que contienen 1,5 ml de solución inyectable.

Tamaño del envase de 4 ó 12 cartuchos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable en cartucho precargado está lista para su uso con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart. Para consultar la conservación del dispositivo con el cartucho, ver sección 6.4.

Para uso multidosis. 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/009  
EU/1/98/063/019

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998

Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramos/0,1 ml solución inyectable en cartucho  
Rebif 22 microgramos/0,25 ml solución inyectable en cartucho

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado contiene 132 microgramos (36 MUI\*) de interferón beta-1a\*\* en 1,5 ml de solución, que corresponden a 88 microgramos/ml.

\* Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 0,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,1 ml y 1,25 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,25 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en cartucho.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,7 a 4,1 y osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).
- 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 (ver sección 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

El envase de inicio Rebif 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 recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Rebif 44 microgramos tres 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

### 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 solución inyectable por vía subcutánea en un cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a 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.

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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### 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 (ver

sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

#### 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### 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 (ver sección 4.8). 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. 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.

### 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 (ver sección 4.8).

### 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 22 microgramos, aproximadamente el 24% de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif, 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

#### 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 palpitations, 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 Rebif 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3/s (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- rítmicos
<b>Conversión según McDonald (2005)</b>					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
<b>Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida</b>					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego</b>					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
3/s: tres veces por semana, IC: intervalo de confianza * Razón media de mínimos cuadrados [IC 95%]					

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 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 22 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

### Metabolismo

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

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) lejos del congelador. No congelar. Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El dispositivo (RebiSmart) con cartucho precargado de Rebif debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de la caja de almacenamiento del dispositivo.

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cartuchos (de vidrio tipo 1), con tapón (de goma) y cápsula de cierre (de aluminio con goma de halobutilo) que contienen 1,5 ml de solución inyectable.

Tamaño del envase de 2 cartuchos.

Este envase cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable en cartucho precargado está lista para su uso con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart. Para consultar la conservación del dispositivo con el cartucho, ver sección 6.4.

Para uso multidosis. 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/010

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998

Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 22 microgramos (6 MUI\*) de interferón beta-1a\*\* en 0,5 ml de solución.

\*Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,5 a 4,5 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rebif está indicado para el tratamiento de la 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 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 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 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.

#### Posología

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.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan las reacciones adversas. El envase de inicio de Rebif cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

### 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

RebiDose es una pluma precargada lista para usar para inyección subcutánea. Es para un solo uso y sólo debe utilizarse tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración de Rebif con RebiDose, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto.

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.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

### 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

### 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 (ver sección 4.8). 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. 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.

### 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 (ver sección 4.8).

### 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 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 neopterina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif, 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 de 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), pancitopenia\*

#### Trastornos endocrinos

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilácticas\*

### Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes:	Elevación asintomática de las transaminasas
Frecuentes:	Elevaciones graves de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis con o sin ictericia*
Raras:	Fallo hepático* (ver sección 4.4), 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* (ver sección 4.4)
--------	---

### 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.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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 neopterin 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, neopterin 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 neopterin, 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.

#### 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 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 22 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

#### Metabolismo

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

### **5.3 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 embriofetal 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio tipo 1, de 1 ml de capacidad, con aguja de acero inoxidable que contiene 0,5 ml de solución.

La jeringa está sellada en un inyector de pluma desechable llamado RebiDose.

Tamaños de envases con 1, 3 ó 12 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable en una pluma precargada está lista para su uso. La caja contiene un prospecto con instrucciones completas de uso y manipulación.

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.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/011  
EU/1/98/063/012  
EU/1/98/063/013

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998  
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramos solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 44 microgramos (12 MUI\*) de interferón beta-1a\*\* en 0,5 ml de solución.

\*Millones de Unidades Internacionales, se determina utilizando el bioanálisis citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,5 a 4,5 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).
- 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 (ver sección 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 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 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.

### Posología

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 recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Rebif 44 microgramos tres 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

RebiDose es una pluma precargada lista para usar para inyección subcutánea. Es para un solo uso y sólo debe utilizarse tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración de Rebif con RebiDose, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto.

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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

##### 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

##### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

### 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 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, 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 de 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.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

### 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.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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 neopterinina 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, neopterinina 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 neopterinina, 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 Rebif 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3/s (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- 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)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
3/s: tres veces por semana, IC: intervalo de confianza * Razón media de mínimos cuadrados [IC 95%]					

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 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 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

### Metabolismo

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

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio tipo 1, de 1 ml de capacidad, con aguja de acero inoxidable que contiene 0,5 ml de solución.

La jeringa está sellada en un inyector de pluma desechable llamado RebiDose.

Tamaños de envases con 1, 3 ó 12 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable en una pluma precargada está lista para su uso. La caja contiene un prospecto con instrucciones completas de uso y manipulación.

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/014

EU/1/98/063/015

EU/1/98/063/016

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998

Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en pluma precargada  
Rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 8,8 microgramos (2,4 MUI\*) de interferón beta-1a \*\* en 0,2 ml de solución.

\*Millones de unidades internacionales se determina utilizando el bioanálisis del efecto citopático (CPE) frente a un estándar interno de interferón beta-1a, que se calibra frente al estándar internacional del NIH (GB-23-902-531).

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

Excipiente con efecto conocido: contiene 1,0 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,2 ml.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Cada pluma precargada contiene 22 microgramos (6 MUI\*) de interferón beta-1a\*\* en 0,5 ml de solución.

\* Millones de unidades internacionales se determina utilizando el bioanálisis del efecto citopático (CPE) frente al patrón interno de interferón 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).

Excipiente con efecto conocido: contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.  
Solución clara a opalescente, con pH de 3,5 a 4,5 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).
- 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 (ver sección 5.1).

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

## Posología

El envase de inicio Rebif 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 recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Rebif 44 microgramos tres 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

### 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

RebiDose es una pluma precargada lista para usar para inyección subcutánea. Es para un solo uso y sólo debe utilizarse tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración de Rebif con RebiDose, se deben seguir las instrucciones facilitadas en el prospecto.

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.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### 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 (ver sección 4.8). 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

##### 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

##### 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 (ver sección 4.8). 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. 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.

### 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 (ver sección 4.8).

### 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 22 microgramos, aproximadamente el 24% de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Rebif, 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.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos 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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización 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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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; ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4), 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\* (ver sección 4.4)

### 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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 Rebif 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3/s (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos loga- rítmicos
<b>Conversión según McDonald (2005)</b>					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
<b>Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida</b>					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego</b>					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
3/s: tres veces por semana, IC: intervalo de confianza * Razón media de mínimos cuadrados [IC 95%]					

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 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 22 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $AUC_{tau}$  y  $C_{max}$ ) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22 microgramos hasta 44 microgramos. La semivida aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo que está de acuerdo con la acumulación observada tras dosis múltiples.

### Metabolismo

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

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Poloxámero 188  
L-metionina  
Alcohol bencílico  
Acetato sódico  
Ácido acético para ajuste del pH  
Hidróxido sódico para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Para uso ambulatorio, el paciente puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Para pacientes que comienzan el tratamiento con Rebif, se dispone de un envase con Rebif 8,8 microgramos y Rebif 22 microgramos. El envase contiene 6 dosis individuales de 0,2 ml de Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en una jeringa de vidrio tipo 1 de 1 ml de capacidad con una aguja de acero inoxidable y 6 dosis individuales de 0,5 ml de Rebif 22 microgramos solución inyectable en una jeringa de vidrio tipo 1 de 1 ml de capacidad con una aguja de acero inoxidable. Las jeringas están selladas en inyector de pluma desechables llamados RebiDose.

Este envase cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable en una pluma precargada está lista para su uso. La caja contiene un prospecto con instrucciones completas de uso y manipulación.

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/017

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/mayo/1998  
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Merck Serono S.A. – Corsier-sur-Vevey  
Route de Fenil – Z.I.B.  
CH-1804 Corsier-sur-Vevey  
Suiza

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJAS DE 1, 3, 12 Y 36 JERINGAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 22 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 22 microgramos (6 MUI) de interferón beta-1a.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

1 jeringa precargada

3 jeringas precargadas

12 jeringas precargadas

36 jeringas precargadas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/001 1 jeringa precargada  
EU/1/98/063/002 3 jeringas precargadas  
EU/1/98/063/003 12 jeringas precargadas  
EU/1/98/063/020 36 jeringas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 22

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 22 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

22 microgramos (6 millones de UI)/0,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJAS DE 1, 3, 12 Y 36 JERINGAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 44 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 44 microgramos (12 MUI) de interferón beta-1a.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

1 jeringa precargada  
3 jeringas precargadas  
12 jeringas precargadas  
36 jeringas precargadas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/004 1 jeringa precargada  
EU/1/98/063/005 3 jeringas precargadas  
EU/1/98/063/006 12 jeringas precargadas  
EU/1/98/063/021 36 jeringas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 44

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 44 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

44 microgramos (12 millones de UI)/0,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJAS DE 6 JERINGAS DE 8,8 MICROGRAMOS + 6 JERINGAS DE 22 MICROGRAMOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en jeringa precargada  
Rebif 22 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada jeringa precargada de Rebif 8,8 microgramos (0,2 ml) contiene 8,8 microgramos (2.4 Millones de UI) de interferón beta-1a.

Cada jeringa precargada de Rebif 22 microgramos (0,5 ml) contiene 22 microgramos (6 Millones de UI) de interferón beta-1a.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

Envase para iniciar el tratamiento.

6 jeringas precargadas de Rebif 8,8 microgramos y 6 jeringas precargadas de 22 microgramos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 8,8

rebif 22

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 8,8 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

8,8 microgramos (2,4 millones de UI)/0,2 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 22 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

22 microgramos (6 millones de UI)/0,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LOS SEPARADORES PARA EL ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

(SOLAPA SUPERIOR)

rebif 8,8 microgramos solución inyectable

interferón beta-1a

Vía subcutánea

BRAILLE: rebif 8,8

(SOLAPA INFERIOR)

rebif 22 microgramos solución inyectable

interferón beta-1a

Vía subcutánea

BRAILLE: rebif 22

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

**4. NÚMERO DE LOTE**

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

(SOLAPA SUPERIOR)

6 jeringas precargadas de Rebif 8,8 microgramos

(SOLAPA INFERIOR)

6 jeringas precargadas de Rebif 22 microgramos

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
DE 4 Ó 12 CARTUCHOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 22 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada cartucho contiene 66 microgramos (18 MUI) de interferón beta-1a en 1,5 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

4 cartuchos

12 cartuchos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso multidosis.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

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

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El dispositivo con un cartucho de Rebif en su interior debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de su caja. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/008 4 cartuchos  
EU/1/98/063/018 12 cartuchos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 22/0,5

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
CARTUCHO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 22 µg/0,5 ml solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

66 microgramos (18 millones de UI)/1,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
DE 4 Ó 12 CARTUCHOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 44 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada cartucho contiene 132 microgramos (36 MUI) de interferón beta-1a en 1,5 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

4 cartuchos

12 cartuchos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso multidosis.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

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

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El dispositivo con un cartucho de Rebif en su interior debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de su caja. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/009 4 cartuchos  
EU/1/98/063/019 12 cartuchos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 44/0,5

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
CARTUCHO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 44 µg/0,5 ml solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

132 microgramos (36 millones de UI)/1,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
DE 2 CARTUCHOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 8,8 microgramos/0,1 ml solución inyectable en cartucho  
Rebif 22 microgramos/0,25 ml solución inyectable en cartucho

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada cartucho contiene 132 microgramos (36 Millones de UI) de interferón beta-1a en 1,5 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

Envase para iniciar el tratamiento.  
2 cartuchos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso multidosis.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

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

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El dispositivo con un cartucho de Rebif en su interior debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de su caja. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/010

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
CARTUCHO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 8,8 µg/0,1 ml  
Rebif 22 µg/0,25 ml  
Solución inyectable

interferón beta-1a  
Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

132 microgramos (36 millones de UI)/1,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJAS DE 1, 3 Y 12 PLUMAS PRECARGADAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada pluma precargada contiene 22 microgramos (6 MUI) de interferón beta-1a en 0,5 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

1 pluma precargada. RebiDose.

3 plumas precargadas. RebiDose

12 plumas precargadas. RebiDose

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje original para protegerla de la luz. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/011 1 pluma precargada  
EU/1/98/063/012 3 plumas precargadas  
EU/1/98/063/013 12 plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 22

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 22 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

22 microgramos (6 millones de UI)/0,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJAS DE 1, 3 Y 12 PLUMAS PRECARGADAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 44 microgramos solución inyectable en pluma precargada

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada pluma precargada contiene 44 microgramos (12 MUI) de interferón beta-1a en 0,5 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

1 pluma precargada. RebiDose.

3 plumas precargadas. RebiDose

12 plumas precargadas. RebiDose

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje original para protegerla de la luz. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/014 1 pluma precargada  
EU/1/98/063/015 3 plumas precargadas  
EU/1/98/063/016 12 plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 44

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 44 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

44 microgramos (12 millones de UI)/0,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJAS DE 6 PLUMAS PRECARGADAS DE 8,8 MICROGRAMOS + 6 PLUMAS  
PRECARGADAS DE 22 MICROGRAMOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en pluma precargada  
Rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada

interferón beta-1a

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Composición: Cada pluma precargada de Rebif 8,8 microgramos contiene 8,8 microgramos (2.4 Millones de UI) de interferón beta-1a en 0,2 ml de solución.

Cada pluma precargada de Rebif 22 microgramos contiene 22 microgramos (6 Millones de UI) de interferón beta-1a en 0,5 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol, poloxámero 188, L-metionina, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético e hidróxido sódico para ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

Envase para iniciar el tratamiento.

6 plumas precargadas de 8,8 microgramos y 6 plumas precargadas de 22 microgramos. RebiDose.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje original para protegerla de la luz. El paciente puede conservar Rebif a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/063/017

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rebif 8,8  
rebif 22

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 8,8 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

8,8 microgramos (2,4 millones de UI)/0,2 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rebif 22 µg solución inyectable

interferón beta-1a

Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

22 microgramos (6 millones de UI)/0,5 ml

**6. OTROS**

Merck Europe B.V.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LOS SEPARADORES PARA EL ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

(SOLAPA SUPERIOR)

rebif 8,8 microgramos solución inyectable en pluma precargada

interferón beta-1a

Vía subcutánea

BRAILLE: rebif 8,8

(SOLAPA INFERIOR)

rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada

interferón beta-1a

Vía subcutánea

BRAILLE: rebif 22

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

**4. NÚMERO DE LOTE**

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

(SOLAPA SUPERIOR)

6 plumas precargadas

RebiDose

(SOLAPA INFERIOR)

6 plumas precargadas

RebiDose

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Rebif 22 microgramos solución inyectable en jeringa precargada interferón beta-1a

**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. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rebif y para qué se utiliza

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

Rebif 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.

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

##### No use Rebif

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

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

## Dosis

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana. Su médico le ha recetado una dosis más baja, de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana. Esta dosis más baja se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

## Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

## Uso en niños (menores de 2 años de edad)

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

## Forma de administración

Rebif 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 para administrar el medicamento en su domicilio. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

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

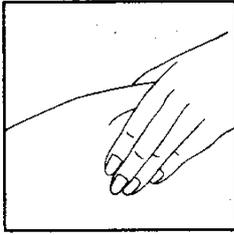
Este medicamento es para un solo uso.

Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

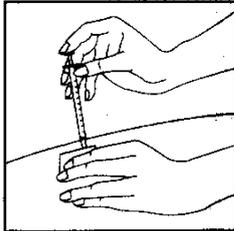
## Cómo inyectar Rebif



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



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



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

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

#### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

## **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada jeringa contiene 22 microgramos correspondientes a 6 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada con una aguja fija para auto-administración. La solución de Rebif es clara a opalescente. La jeringa precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución.

Rebif se presenta en envases de 1, 3, 12 y 36 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Rebif 44 microgramos solución inyectable en jeringa precargada interferón beta-1a

**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. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rebif y para qué se utiliza

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

Rebif 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. Su uso también está aprobado en pacientes que han presentado un único episodio clínico con probabilidad de ser un primer signo de esclerosis múltiple.

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

##### No use Rebif

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

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

## Dosis

### *Pacientes que han presentado un único episodio clínico*

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

### *Pacientes con esclerosis múltiple*

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

Una dosis más baja de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana, se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

## Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

## Uso en niños (menores de 2 años de edad)

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

## Forma de administración

Rebif 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 para administrar el medicamento en su domicilio. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

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

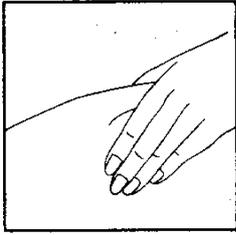
Este medicamento es para un solo uso.

Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

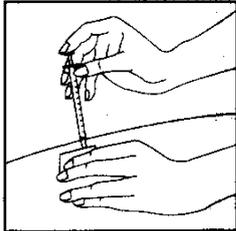
### *Cómo inyectar Rebif*



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



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



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

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

#### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

## **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada jeringa contiene 44 microgramos correspondientes a 12 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada con una aguja fija para auto-administración. La solución de Rebif es clara a opalescente. La jeringa precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución.

Rebif se presenta en envases de 1, 3, 12 y 36 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### **Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en jeringa precargada** **Rebif 22 microgramos solución inyectable en jeringa precargada** interferón beta-1a Envase para iniciar el tratamiento

**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. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Rebif y para qué se utiliza**

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

Rebif 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. Su uso también está aprobado en pacientes que han presentado un único episodio clínico con probabilidad de ser un primer signo de esclerosis múltiple.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif**

##### **No use Rebif**

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.

- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.
- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 1,0 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,2 ml y 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

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

## Inicio del tratamiento

El tratamiento se inicia mediante un aumento gradual de la dosis (llamado “dosificación”) durante un periodo de cuatro semanas. Para disminuir algunos efectos adversos, se recomienda que:

- Durante las semanas una y dos, debe inyectarse Rebif 8,8 microgramos tres veces por semana.
- Durante las semanas tres y cuatro, debe inyectarse Rebif 22 microgramos tres veces por semana.

A partir de la quinta semana en adelante, después de haber finalizado el periodo de inicio, usted seguirá la pauta de dosis habitual que el médico le ha recetado.

## Dosis

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

Una dosis más baja de 22 microgramos (6 millones de UI) administrada tres veces por semana se recomienda para pacientes con esclerosis múltiple que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

## Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

## Uso en niños (menores de 2 años de edad)

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

## Forma de administración

Rebif 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 para administrar el medicamento en su domicilio. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

## Para la administración de Rebif 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.

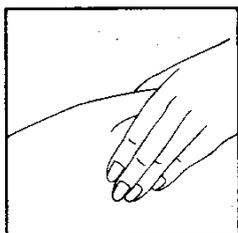
## Cómo inyectar Rebif



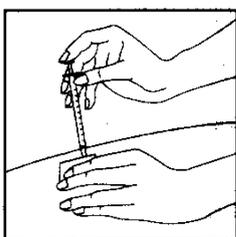
- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre). Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando,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

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque la jeringa de Rebif de su blíster, quitando la cubierta de plástico.

- Antes de realizar las inyecciones utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección. Deje que se seque la piel. Si queda algo de alcohol en la piel, puede notar una sensación de escozor.



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



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

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

#### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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**

- El principio activo es interferón beta-1a.
  - Cada jeringa de 8,8 microgramos contiene 8,8 microgramos de interferón beta-1a (2,4 Millones de UI).
  - Cada jeringa de 22 microgramos contiene 22 microgramos de interferón beta-1a (6 Millones de UI).
- 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 8,8 microgramos se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada con una aguja fija para auto-administración. La jeringa precargada está lista para su uso y contiene 0,2 ml de solución.

Rebif 22 microgramos se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada con una aguja fija para auto-administración. La jeringa precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución.

La solución de Rebif es clara a opalescente.

Rebif 8,8 microgramos y Rebif 22 microgramos se presentan en un envase para iniciar el tratamiento destinado a su uso durante las 4 primeras semanas de tratamiento, periodo durante el cual se recomienda un incremento gradual de la dosis de Rebif.

El envase para iniciar el tratamiento de un mes contiene seis jeringas precargadas de Rebif 8,8 microgramos y seis jeringas precargadas de Rebif 22 microgramos.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

#### **Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

#### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

#### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Rebif 22 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho interferón beta-1a

**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. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rebif y para qué se utiliza

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

Rebif 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.

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

##### No use Rebif

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

Este medicamento es para uso multidosis.

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

## Dosis

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana. Su médico le ha recetado una dosis más baja, de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana. Esta dosis más baja se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

## Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

## Uso en niños (menores de 2 años de edad)

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

## Forma de administración

- Rebif 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 cartuchos de Rebif 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.

### *Antes de empezar*

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque el cartucho de Rebif de su blíster, 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. 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.

### *Dónde inyectar Rebif*



- 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*

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

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

### *Después de la inyección de Rebif con RebiSmart*

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

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

### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

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

El dispositivo (RebiSmart) con un cartucho de Rebif en su interior debe conservarse en su estuche protector en nevera (entre 2°C y 8°C). Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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 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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada cartucho contiene 66 microgramos correspondientes a 18 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 ó 12 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

El cartucho debe utilizarse con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart. El dispositivo se entrega por separado.

**Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Rebif 44 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho interferón beta-1a

**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. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rebif y para qué se utiliza

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

Rebif 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. Su uso también está aprobado en pacientes que han presentado un único episodio clínico con probabilidad de ser un primer signo de esclerosis múltiple.

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

##### No use Rebif

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

Este medicamento es para uso multidosis.

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

## Dosis

### *Pacientes que han presentado un único episodio clínico*

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

### *Pacientes con esclerosis múltiple*

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

Una dosis más baja de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana, se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

## Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

## Uso en niños (menores de 2 años de edad)

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

## Forma de administración

- Rebif 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 cartuchos de Rebif 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.

### *Antes de empezar*

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque el cartucho de Rebif de su blíster, 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. 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.

### *Dónde inyectar Rebif*



- 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*

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

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 microgramos.</li> <li>• Coloque RebiSmart en ángulo recto (90°) con respecto a la piel.</li> <li>• Presione el botón de inyección. Durante la inyección, el botón parpadeará.</li> <li>• Espere a que la luz se apague. Esto le indicará que la inyección ha finalizado.</li> <li>• Retire RebiSmart de la zona de inyección.</li> </ul>
------------------	---

#### *Después de la inyección de Rebif 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 tal como se indica en el apartado 5 “Conservación de Rebif”.

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

#### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.

- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

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

El dispositivo (RebiSmart) con un cartucho de Rebif en su interior debe conservarse en su estuche protector en nevera (entre 2°C y 8°C). Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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 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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada cartucho contiene 132 microgramos correspondientes a 36 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 ó 12 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

El cartucho debe utilizarse con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart. El dispositivo se entrega por separado.

**Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### **Rebif 8,8 microgramos/0,1 ml solución inyectable en cartucho** **Rebif 22 microgramos/0,25 ml solución inyectable en cartucho** interferón beta-1a Envase para iniciar el tratamiento

**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. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Rebif y para qué se utiliza**

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

Rebif 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. Su uso también está aprobado en pacientes que han presentado un único episodio clínico con probabilidad de ser un primer signo de esclerosis múltiple.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif**

##### **No use Rebif**

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.

- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.
- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 0,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,1 ml y 1,25 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,25 ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

### 3. Cómo usar Rebif

Este medicamento es para uso multidosis.

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

#### **Inicio del tratamiento**

El tratamiento se inicia con un incremento gradual de la dosis (llamado “dosificación”) durante un periodo de cuatro semanas, con el fin de reducir algunos de los efectos adversos; se recomienda que:

- Durante las semanas una y dos, se inyectará Rebif 8,8 microgramos tres veces por semana.
- Durante las semanas tres y cuatro, se inyectará Rebif 22 microgramos tres veces por semana.

A partir de la quinta semana en adelante, una vez finalizado su periodo de iniciación, usted seguirá la pauta de dosis habitual indicada por el médico.

#### **Dosis**

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

Una dosis más baja de 22 microgramos (6 millones de UI) administrada tres veces por semana se recomienda para pacientes con esclerosis múltiple que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

#### **Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)**

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

#### **Uso en niños (menores de 2 años de edad)**

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

#### **Forma de administración**

- Rebif 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 cartuchos de Rebif con su dispositivo para administrar el medicamento en su domicilio.
- El paquete de iniciación contiene dos cartuchos idénticos de Rebif y puede iniciar el tratamiento con cualquiera de los cartuchos.
- 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.

#### *Antes de empezar*

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque el cartucho de Rebif de su blíster, 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. 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.

### *Dónde inyectar Rebif*



- 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*

- El médico le indicará cómo escoger la dosis correcta. Lea también las instrucciones del manual que se incluye con el dispositivo (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RebiSmart se ha programado para guiarlo por todo el proceso de iniciación y aumenta automáticamente la dosis durante el periodo de iniciación. También le instruirá cuándo debe cambiar el cartucho.</li> <li>• Usted o su médico deberán seleccionar la dosis recetada mediante el menú de RebiSmart, para asegurar el registro correcto de su dosis.</li> <li>• Para activar el menú “iniciación/dosificación”, usted o su médico primero deben seleccionar 44 microgramos, luego, “initiation/titration” (iniciación/dosificación); seleccionen “on” (activado) y confirmen “initiation/titration on” (iniciación / dosificación activada) pulsando “ok” (aceptar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El dispositivo se asegurará de que:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durante la primera y la segunda semanas, se inyecten 8,8 microgramos de Rebif, tres veces por semana.</li> <li>– Durante la tercera y la cuarta semanas, se inyecten 22 microgramos de Rebif, tres veces por semana.</li> <li>– A partir de la quinta semana, RebiSmart cambiará automáticamente a la pauta de dosificación habitual.</li> </ul> </li> <li>• Coloque RebiSmart a un ángulo recto (90°) con respecto a la piel.</li> <li>• Pulse el botón de inyección. Durante la inyección, el botón parpadeará.</li> <li>• Espere hasta que la luz se apague; esto le indicará que la inyección ha finalizado.</li> <li>• Retire RebiSmart del lugar de la inyección.</li> </ul>	

### *Después de la inyección de Rebif 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 tal como se indica en el apartado 5 “Conservación de Rebif”.

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

### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

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

El dispositivo (RebiSmart) con un cartucho de Rebif en su interior debe conservarse en su estuche protector en nevera (entre 2°C y 8°C). Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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 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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada cartucho contiene 132 microgramos correspondientes a 36 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 2 cartuchos.

El cartucho debe utilizarse con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart. El dispositivo se entrega por separado.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada interferón beta-1a

**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. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rebif y para qué se utiliza

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

Rebif 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.

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

##### No use Rebif

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.
- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

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

### **Dosis**

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana. Su médico le ha recetado una dosis más baja, de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana. Esta dosis más baja se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

#### **Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)**

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

#### **Uso en niños (menores de 2 años de edad)**

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

#### **Forma de administración**

- Rebif debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel) utilizando una pluma precargada llamada “RebiDose”.
- Utilice cada RebiDose una sola vez.
- 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 plumas precargadas de Rebif para administrar el medicamento en su domicilio.
- Cuando lo utilice lea cuidadosamente y siga las “Instrucciones de uso de RebiDose”.

Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

#### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada pluma precargada contiene 22 microgramos correspondientes a 6 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada para auto-administración. La solución de Rebif es clara a opalescente. La pluma precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución.

Rebif se presenta en envases de 1, 3 y 12 plumas precargadas (RebiDose). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Instrucciones de uso de RebiDose

### CÓMO UTILIZAR LA PLUMA PRECARGADA DE REBIF (RebiDose)

- Esta sección le informa sobre cómo utilizar RebiDose.
- RebiDose se administra por inyección bajo la piel (vía subcutánea).
- Utilice cada RebiDose una sola vez.
- 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 RebiDose para administrar el medicamento en su domicilio. Si tiene alguna duda sobre cómo inyectarlo, pida ayuda a su médico, profesional de enfermería o farmacéutico.
- **Lea todas las instrucciones siguientes detenidamente antes de utilizar RebiDose.**

#### Equipo

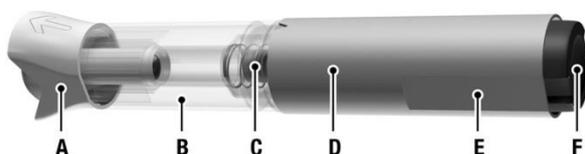
---

Para administrarse una inyección necesitará:

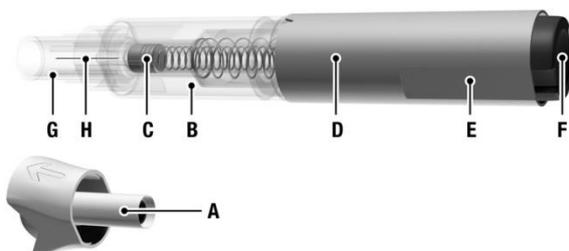
- Una pluma RebiDose nueva
- Gasas con alcohol o similar
- Una torunda de algodón o una gasa seca

La siguiente imagen muestra el aspecto de RebiDose.

Antes de la inyección



Después de la inyección



- A. Capuchón
- B. Ventana transparente
- C. Émbolo
- D. Etiqueta
- E. Cuerpo principal
- F. Botón de inyección
- G. Cubierta de seguridad
- H. Aguja

#### Antes de empezar

---

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque RebiDose de su blíster, quitando la cubierta de plástico.
- Compruebe el aspecto de RebiDose a través de la ventana transparente. Debe ser claro a opalescente, sin partículas y sin signos visibles de deterioro. Si existen partículas u otros signos visibles de

deterioro, no lo use y póngase en contacto con su médico, profesional de enfermería o farmacéutico para pedirle ayuda.

- Compruebe la fecha de caducidad indicada en la etiqueta o en la caja exterior de RebiDose (señalada como “CAD”). No utilice RebiDose si ya ha pasado la fecha de caducidad.

### Dónde inyectar RebiDose

---

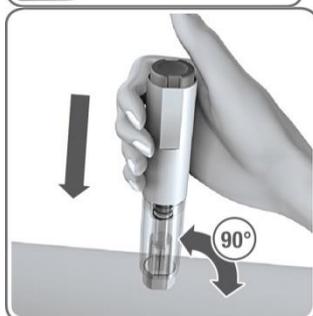


- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre).
- Tome nota de las zonas de inyección y vaya alternándolas, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada. Esto es para reducir al mínimo el riesgo de daño en la piel (necrosis).
- NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

### Cómo inyectar RebiDose

---

- **No retire** el capuchón hasta estar preparado para administrar la inyección.
- 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.



- Sostenga RebiDose por el cuerpo principal y use la otra mano para retirar el capuchón.
- Sostenga RebiDose en ángulo recto con el lugar de inyección (90 grados). Empuje la pluma contra su piel hasta notar resistencia. Esta acción desbloquea el botón de inyección.



- Mantenga un nivel de presión suficiente sobre la piel y presione el botón de inyección con el pulgar. Oirá un clic que indica el comienzo de la inyección y el émbolo empezará a moverse. Mantenga RebiDose presionado contra la piel durante al menos 10 segundos para inyectar todo el medicamento.  
No es necesario mantener el botón presionado hacia abajo con el pulgar una vez iniciada la inyección.



- Retire RebiDose del lugar de inyección. La cubierta de seguridad rodeará automáticamente a la aguja y se bloqueará en su lugar para protegerle de la misma.

### Después de la inyección



- Mire a través de la ventana transparente para asegurarse de que el émbolo se ha desplazado al fondo, tal como se muestra en la figura
- Compruebe visualmente que no queda ningún resto de líquido. Si queda líquido, usted no se ha inyectado todo el medicamento y debe consultar a su médico o profesional de enfermería para pedirle ayuda.

- Masajee suavemente la zona de inyección con una torunda de algodón o gasa seca.
- No vuelva a poner el capuchón de la aguja en el RebiDose utilizado. Esto es porque la aguja está ahora protegida por la cubierta de seguridad. **No ponga los dedos en la cubierta de seguridad.**
- RebiDose es para un solo uso y **nunca** debe reutilizarse.
- Una vez haya finalizado la inyección deseche inmediatamente RebiDose. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de manera segura de RebiDose.

Si tiene cualquier otra duda, por favor pregunte a su médico, enfermera o farmacéutico.

**Fecha de la última revisión de estas “Instrucciones de uso”:**

## Prospecto: información para el usuario

### Rebif 44 microgramos solución inyectable en pluma precargada interferón beta-1a

**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. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rebif y para qué se utiliza

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

Rebif 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. Su uso también está aprobado en pacientes que han presentado un único episodio clínico con probabilidad de ser un primer signo de esclerosis múltiple.

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

##### No use Rebif

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

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

## **Dosis**

### *Pacientes que han presentado un único episodio clínico*

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

### *Pacientes con esclerosis múltiple*

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

Una dosis más baja de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana, se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

## **Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)**

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

## **Uso en niños (menores de 2 años de edad)**

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

## **Forma de administración**

- Rebif debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel) utilizando una pluma precargada llamada “RebiDose”.
- Utilice cada RebiDose una sola vez.
- 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 plumas precargadas de Rebif para administrar el medicamento en su domicilio.
- Cuando lo utilice lea cuidadosamente y siga las “Instrucciones de uso de RebiDose”.

Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

## **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

## **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.
 Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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**

- El principio activo es interferón beta-1a. Cada pluma precargada contiene 44 microgramos correspondientes a 12 millones de Unidades Internacionales (UI) de interferón beta-1a.
- 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 se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada para auto-administración. La solución de Rebif es clara a opalescente. La pluma precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución. Rebif se presenta en envases de 1, 3 y 12 plumas precargadas (RebiDose). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Instrucciones de uso de RebiDose

### CÓMO UTILIZAR LA PLUMA PRECARGADA DE REBIF (RebiDose)

- Esta sección le informa sobre cómo utilizar RebiDose.
- RebiDose se administra por inyección bajo la piel (vía subcutánea).
- Utilice cada RebiDose una sola vez.
- 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 RebiDose para administrar el medicamento en su domicilio. Si tiene alguna duda sobre cómo inyectarlo, pida ayuda a su médico, profesional de enfermería o farmacéutico.
- **Lea todas las instrucciones siguientes detenidamente antes de utilizar RebiDose.**

#### Equipo

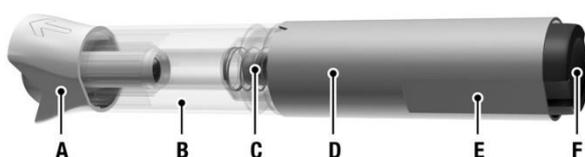
---

Para administrarse una inyección necesitará:

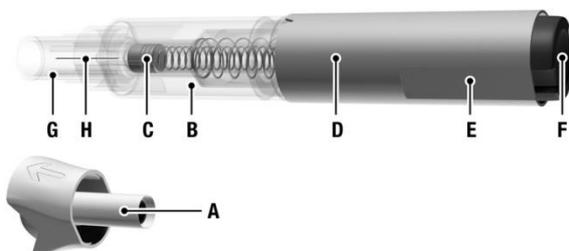
- Una pluma RebiDose nueva
- Gasas con alcohol o similar
- Una torunda de algodón o una gasa seca

La siguiente imagen muestra el aspecto de RebiDose.

Antes de la inyección



Después de la inyección



- A. Capuchón
- B. Ventana transparente
- C. Émbolo
- D. Etiqueta
- E. Cuerpo principal
- F. Botón de inyección
- G. Cubierta de seguridad
- H. Aguja

#### Antes de empezar

---

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque RebiDose de su blíster, quitando la cubierta de plástico.
- Compruebe el aspecto de RebiDose a través de la ventana transparente. Debe ser claro a opalescente, sin partículas y sin signos visibles de deterioro. Si existen partículas u otros signos visibles de

deterioro, no lo use y póngase en contacto con su médico, profesional de enfermería o farmacéutico para pedirle ayuda.

- Compruebe la fecha de caducidad indicada en la etiqueta o en la caja exterior de RebiDose (señalada como “CAD”). No utilice RebiDose si ya ha pasado la fecha de caducidad.

### Dónde inyectar RebiDose

---

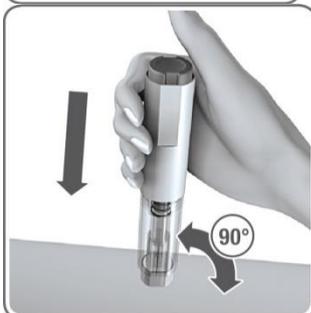


- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre).
- Tome nota de las zonas de inyección y vaya alternándolas, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada. Esto es para reducir al mínimo el riesgo de daño en la piel (necrosis).
- NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

### Cómo inyectar RebiDose

---

- **No retire** el capuchón hasta estar preparado para administrar la inyección.
- 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.



- Sostenga RebiDose por el cuerpo principal y use la otra mano para retirar el capuchón.
- Sostenga RebiDose en ángulo recto con el lugar de inyección (90 grados). Empuje la pluma contra su piel hasta notar resistencia. Esta acción desbloquea el botón de inyección.



- Mantenga un nivel de presión suficiente sobre la piel y presione el botón de inyección con el pulgar. Oirá un clic que indica el comienzo de la inyección y el émbolo empezará a moverse. Mantenga RebiDose presionado contra la piel durante al menos 10 segundos para inyectar todo el medicamento.  
No es necesario mantener el botón presionado hacia abajo con el pulgar una vez iniciada la inyección.



- Retire RebiDose del lugar de inyección. La cubierta de seguridad rodeará automáticamente a la aguja y se bloqueará en su lugar para protegerle de la misma.

### Después de la inyección



- Mire a través de la ventana transparente para asegurarse de que el émbolo se ha desplazado al fondo, tal como se muestra en la figura
- Compruebe visualmente que no queda ningún resto de líquido. Si queda líquido, usted no se ha inyectado todo el medicamento y debe consultar a su médico o profesional de enfermería para pedirle ayuda.

- Masajee suavemente la zona de inyección con una torunda de algodón o gasa seca.
- No vuelva a poner el capuchón de la aguja en el RebiDose utilizado. Esto es porque la aguja está ahora protegida por la cubierta de seguridad. **No ponga los dedos en la cubierta de seguridad.**
- RebiDose es para un solo uso y **nunca** debe reutilizarse.
- Una vez haya finalizado la inyección deseche inmediatamente RebiDose. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de manera segura de RebiDose.

Si tiene cualquier otra duda, por favor pregunte a su médico, enfermera o farmacéutico.

**Fecha de la última revisión de estas “Instrucciones de uso”:**

## Prospecto: información para el usuario

### **Rebif 8,8 microgramos solución inyectable en pluma precargada** **Rebif 22 microgramos solución inyectable en pluma precargada** interferón beta-1a Envase para iniciar el tratamiento

**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. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Rebif y para qué se utiliza**

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

Rebif 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. Su uso también está aprobado en pacientes que han presentado un único episodio clínico con probabilidad de ser un primer signo de esclerosis múltiple.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebif**

##### **No use Rebif**

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Rebif.

- Rebif sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- Antes de iniciar el tratamiento con Rebif, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado “Cómo usar Rebif” 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. Si nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rebif si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

- Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Rebif. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y 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.

### **Otros medicamentos y Rebif**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado 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 utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

### **Rebif contiene sodio y alcohol bencílico**

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

Este medicamento contiene 1,0 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,2 ml y 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

## **3. Cómo usar Rebif**

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

### **Inicio del tratamiento**

El tratamiento se inicia mediante un aumento gradual de la dosis (llamado “dosificación”) durante un periodo de cuatro semanas. Para disminuir algunos efectos adversos, se recomienda que:

- Durante las semanas una y dos, debe inyectarse Rebif 8,8 microgramos tres veces por semana.
- Durante las semanas tres y cuatro, debe inyectarse Rebif 22 microgramos tres veces por semana.

A partir de la quinta semana en adelante, después de haber finalizado el periodo de iniciación, usted seguirá la pauta de dosis habitual.

### **Dosis**

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana.

Una dosis más baja de 22 microgramos (6 millones de UI) administrada tres veces por semana se recomienda para pacientes con esclerosis múltiple que no pueden tolerar la dosis más alta.

Rebif 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).

### **Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)**

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró Rebif 22 microgramos o Rebif 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

### **Uso en niños (menores de 2 años de edad)**

No se recomienda usar Rebif en niños menores de 2 años de edad.

### **Forma de administración**

- Rebif debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel) utilizando una pluma precargada llamada “RebiDose”.
- Utilice cada RebiDose una sola vez.
- 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 plumas precargadas de Rebif para administrar el medicamento en su domicilio.
- Cuando lo utilice lea cuidadosamente y siga las “Instrucciones de uso de RebiDose”.

Sólo deben usarse soluciones claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

### **Si usa más Rebif del que debe**

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

### **Si olvidó usar Rebif**

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**

Puede que los efectos de Rebif no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto no debe interrumpir el uso de Rebif 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 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 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 y a las 24 h 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 no conocida*): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con Rebif 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Intento de suicidio
- Reacciones graves de la piel, algunas con lesión de la mucosa
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.
- Lupus eritematoso inducido por fármacos: un efecto adverso del uso a largo plazo de Rebif. 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.
- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal.  
Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:
  - orina espumosa
  - cansancio
  - hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo
- Nerviosismo
- Pérdida de apetito
- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación
- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.
- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Rebif.
- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

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

### **Niños y adolescentes**

Los efectos adversos en los niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rebif**

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 CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. (Para evitar la congelación accidental, no colocar cerca del congelador).

Para uso ambulatorio usted puede sacar Rebif de la nevera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C, durante un único periodo máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

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**

- El principio activo es interferón beta-1a.
  - Cada pluma precargada de 8,8 microgramos contiene 8,8 microgramos de interferón beta-1a (2,4 Millones de UI).
  - Cada pluma precargada de 22 microgramos contiene 22 microgramos de interferón beta-1a (6 Millones de UI).
- 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 8,8 microgramos se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada para auto-administración. La pluma precargada está lista para su uso y contiene 0,2 ml de solución.

Rebif 22 microgramos se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada para auto-administración. La pluma precargada está lista para su uso y contiene 0,5 ml de solución.

La solución de Rebif es clara a opalescente.

Rebif 8,8 microgramos y Rebif 22 microgramos se presentan en un envase para iniciar el tratamiento destinado a su uso durante las 4 primeras semanas de tratamiento, periodo durante el cual se recomienda un incremento gradual de la dosis de Rebif.

El envase para iniciar el tratamiento de un mes contiene seis plumas precargadas de Rebif 8,8 microgramos y seis plumas precargadas de Rebif 22 microgramos.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Instrucciones de uso de RebiDose

### CÓMO UTILIZAR LA PLUMA PRECARGADA DE REBIF (RebiDose)

- Esta sección le informa sobre cómo utilizar RebiDose.
- RebiDose se administra por inyección bajo la piel (vía subcutánea).
- Utilice cada RebiDose una sola vez.
- 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 RebiDose para administrar el medicamento en su domicilio. Si tiene alguna duda sobre cómo inyectarlo, pida ayuda a su médico, profesional de enfermería o farmacéutico.
- **Lea todas las instrucciones siguientes detenidamente antes de utilizar RebiDose.**

#### Equipo

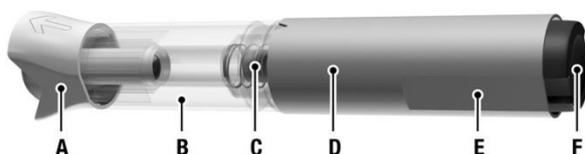
---

Para administrarse una inyección necesitará:

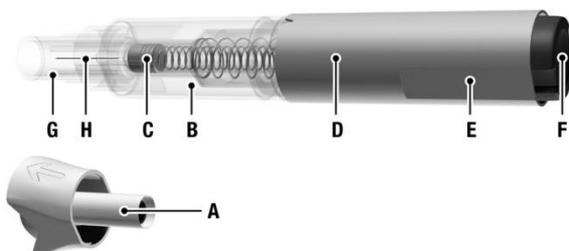
- Una pluma RebiDose nueva
- Gasas con alcohol o similar
- Una torunda de algodón o una gasa seca

La siguiente imagen muestra el aspecto de RebiDose.

Antes de la inyección



Después de la inyección



- A. Capuchón
- B. Ventana transparente
- C. Émbolo
- D. Etiqueta
- E. Cuerpo principal
- F. Botón de inyección
- G. Cubierta de seguridad
- H. Aguja

#### Antes de empezar

---

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque RebiDose de su blíster, quitando la cubierta de plástico.
- Compruebe el aspecto de RebiDose a través de la ventana transparente. Debe ser claro a opalescente, sin partículas y sin signos visibles de deterioro. Si existen partículas u otros signos visibles de

deterioro, no lo use y póngase en contacto con su médico, profesional de enfermería o farmacéutico para pedirle ayuda.

- Compruebe la fecha de caducidad indicada en la etiqueta o en la caja exterior de RebiDose (señalada como “CAD”). No utilice RebiDose si ya ha pasado la fecha de caducidad.

### Dónde inyectar RebiDose

---

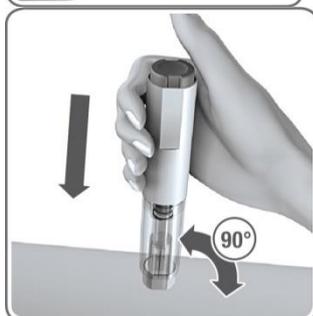


- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre).
- Tome nota de las zonas de inyección y vaya alternándolas, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada. Esto es para reducir al mínimo el riesgo de daño en la piel (necrosis).
- NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

### Cómo inyectar RebiDose

---

- **No retire** el capuchón hasta estar preparado para administrar la inyección.
- 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.



- Sostenga RebiDose por el cuerpo principal y use la otra mano para retirar el capuchón.
- Sostenga RebiDose en ángulo recto con el lugar de inyección (90 grados). Empuje la pluma contra su piel hasta notar resistencia. Esta acción desbloquea el botón de inyección.



- Mantenga un nivel de presión suficiente sobre la piel y presione el botón de inyección con el pulgar. Oirá un clic que indica el comienzo de la inyección y el émbolo empezará a moverse. Mantenga RebiDose presionado contra la piel durante al menos 10 segundos para inyectar todo el medicamento.  
No es necesario mantener el botón presionado hacia abajo con el pulgar una vez iniciada la inyección.



- Retire RebiDose del lugar de inyección. La cubierta de seguridad rodeará automáticamente a la aguja y se bloqueará en su lugar para protegerle de la misma.

### Después de la inyección



- Mire a través de la ventana transparente para asegurarse de que el émbolo se ha desplazado al fondo, tal como se muestra en la figura
- Compruebe visualmente que no queda ningún resto de líquido. Si queda líquido, usted no se ha inyectado todo el medicamento y debe consultar a su médico o profesional de enfermería para pedirle ayuda.

- Masajee suavemente la zona de inyección con una torunda de algodón o gasa seca.
- No vuelva a poner el capuchón de la aguja en el RebiDose utilizado. Esto es porque la aguja está ahora protegida por la cubierta de seguridad. **No ponga los dedos en la cubierta de seguridad.**
- RebiDose es para un solo uso y **nunca** debe reutilizarse.
- Una vez haya finalizado la inyección deseche inmediatamente RebiDose. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de manera segura de RebiDose.

Si tiene cualquier otra duda, por favor pregunte a su médico, enfermera o farmacéutico.

**Fecha de la última revisión de estas “Instrucciones de uso”:**