

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 mL**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
DEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

12 NOV 2012

~~FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL~~~~REBIF® NF-REBIF NF 22µg / 0.5 mL y 44 µg / 0.5 mL~~N° Rot: MT 379072/12  
N° Registro: B-1011/10  
Profesional: [Firma]**-Interferón Beta 1a Recombinante Humano - Cartuchos prellenados****1. FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**~~**Rebif® NF Rebif solución inyectable 22µg / 0.5 mL**~~~~Cada cartucho pre llenado contiene 66 microgramos de interferón beta-1a\* en 1,5 mL de solución, que corresponden a 44 microgramos/mL.~~~~Excipientes: Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario~~~~**Rebif® NF Rebif NF solución inyectable 44µg / 0,5 mL**~~~~Cada cartucho pre-llenado contiene 132 microgramos de interferón beta-1a\* en 1,5 mL de solución, que corresponden a 88 microgramos/mL.~~~~Excipiente: Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario~~~~\* producido por tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO-K1).~~**2. CONTENIDO DEL ENVASE**~~Rebif® NF Rebif NF Multidosis se presenta en envases conteniendo 4 cartuchos (de vidrio tipo 1) con tapón (de goma) y cápsula de cierre (de aluminio con goma de halobutilo), prellenados, conteniendo 66 y 132 microgramos de interferón beta-1a en 1,5 mL de solución inyectable libre de Albúmina (que equivalen a 44 y 88 microgramos/ respectivamente).~~**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable libre de Albúmina en cartucho pre-llenado.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**~~Rebif® NF Rebif NF Solución inyectable 44 µg y 22 µg están indicados para el tratamiento de:~~**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

- *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).

***Rebif® NF Rebif NF Solución Inyectable 44µg 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**

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

##### **Primer episodio desmielinizante**

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

##### **Esclerosis múltiple en brotes**

La posología recomendada de Rebif® NF Rebif NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

##### **Inicio del tratamiento**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

Por lo tanto, es recomendado que:

- 8,8 microgramos sean administrados durante las dos primeras semanas de tratamiento, los que corresponden a 0,1 mL\* de la jeringa prellenada de 44 microgramos
- 22 microgramos sean administrados durante la tercera y cuarta semanas de tratamiento.
- 44 microgramos sean administrado de la quinta semana en adelante.

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

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

**Forma de administración**

Rebif ® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart™-RebiSmart o con el dispositivo de administración manual RebiSlide™, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado. El médico debe hablar con el paciente acerca de cuál es el dispositivo más adecuado. Los pacientes con problemas de visión no deben utilizar RebiSlide™-RebiSlide a menos que alguien con una visión correcta pueda ayudarlos.

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™-RebiSmart y a RebiSlide™.

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

**Uso pediátrico:**

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, ~~Rebif® NF~~ Rebif NF no debe utilizarse en esta población.

**4.3 Contraindicaciones**

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida (ver sección 4.4 y 4.8).

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal (ver sección 4.8). Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver sección 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® NF~~ Rebif NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF (ver secciones 4.3 y 4.8).

~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

En algunos pacientes que utilizan ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 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:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

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

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

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

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN). En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos.

El tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática (ver sección 4.8).

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave (ver sección 4.8), incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

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

Los pacientes tratados con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

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).

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.

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 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 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. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

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

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

Existe limitada experiencia con interferón beta-1a en niños menores de 12 años con esclerosis múltiple, por lo que no debe utilizarse en esta población.

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción**

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta1a en seres humanos.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

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

**4.6 Embarazo y lactancia**

Existe una información limitada sobre el uso de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un incremento del riesgo de aborto espontáneo. Por tanto, durante el embarazo está contraindicado el inicio del tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Se debe informar a la paciente que se quede embarazada o que esté planificando un embarazo mientras está en tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF de los riesgos potenciales y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver sección 5.3). En pacientes embarazadas que presentan una alta tasa de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de la aparición de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

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

**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 u operar maquinaria (ver sección 4.8).

**4.8 Reacciones adversas**

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

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

adversos graves o persistentes, la dosis de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

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

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

Los datos se obtuvieron de varios ensayos clínicos controlados en esclerosis múltiple y muestran la frecuencia de reacciones adversas con valores superiores a las observadas con placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia de aparición y según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

Trastornos psiquiátricos		Depresión, Insomnio		Intento de suicidio
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas			Convulsiones, síntomas neurológicos transitorios (p.ej. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple
Trastornos oculares				Trastornos vasculares oculares (p.ej. retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)
Trastornos vasculares				Fenómenos tromboembólicos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos hepatobiliares				Fallo hepático, hepatitis con o sin ictericia, hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular.		Edema de Quincke (Angloedema), urticaria, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgias, artralgias		Lupus eritematoso inducido por medicamentos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

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

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

El interferón beta presenta cierto potencial para causar daño hepático grave. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce.

La mayoría de los casos de daño hepático grave se produjeron en los primeros seis meses de tratamiento. No se han identificado factores de riesgo específicos. El tratamiento con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática (ver sección 4.4).

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.

#### 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: L03AB07.

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 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 ovoidea o periventricular o infratentorial. Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

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

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos		
	Placebo (n=171)	<del>Rebif® NF</del> <u>Rebif NF</u> 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
<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	60	33			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos <b>Rebif® NF-Rebif NF 44 µg 3/s frente a placebo</b>		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF Rebif NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
episodios			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)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* 3/s: tres veces por semana					

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml****Esclerosis múltiple remitente-recurrente**

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 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® NF~~ Rebif NF 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® NF~~ Rebif NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 44 microgramos, en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 22 ó ~~Rebif® NF~~ Rebif NF 44 microgramos durante otros 2 años.

**Esclerosis múltiple secundaria progresiva**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL****5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

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

La administración de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de la 2-5A sintetasa y las concentraciones séricas de beta-2 microglobulina y neopterinina aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea da lugar a una respuesta totalmente superponible. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas permanecen elevadas, sin signos de tolerancia. El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Rebif® NF.

Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos no mostró ninguna evidencia de trastornos de la reproducción.

Según las observaciones realizadas con otros interferones alfa y beta, no puede descartarse un aumento del riesgo de aborto. No se dispone de información sobre los efectos del interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**

*Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario*

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Período de validez**

No utilice ~~Rebif® NF~~ Rebif NF después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml****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 de ~~RebiSmart™~~ RebiSmart o ~~RebiSlide™~~ RebiSlide con cartucho pre-llenado de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) dentro de su caja de almacenamiento de dispositivos.

**6.5 Naturaleza del envase**

~~Rebif® NF~~ Rebif NF Multidosis se presenta en cartuchos (vidrio tipo 1) con tapón (de goma) y cápsula de cierre (de aluminio con goma de halobutilo), conteniendo 1,5 mL de solución inyectable.

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

La solución inyectable en un cartucho pre-llenado está lista para su uso con el dispositivo de autoinyección ~~RebiSmart™~~ RebiSmart o con el dispositivo de administración manual RebiSlide™.

Para consultar la conservación del dispositivo de autoinyección con el cartucho, ver sección 6.4. Puede que no estén disponibles todos los dispositivos en los países que se detallan como importadores.

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

Para uso multidosis.

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

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

**7. Instrucciones de uso****Cómo debe administrarse ~~Rebif® NF~~ Rebif NF**

- ~~Rebif® NF~~ Rebif NF debe inyectarse por vía subcutánea (bajo la piel).
- La(s) primera(s) inyección(es) deben administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario adecuadamente cualificado.
- Tras recibir el entrenamiento adecuado, usted, un miembro de su familia, amigo o persona encargada de su cuidado puede usar cartuchos de ~~Rebif® NF~~ Rebif NF con el dispositivo de autoinyección ~~RebiSmart™~~ RebiSmart o con el dispositivo de administración manual RebiSlide™ para administrar el medicamento en su domicilio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**


- Hable con su médico para ver cuál es el dispositivo más adecuado para usted. Si tiene usted problemas de visión no debe utilizar RebiSlide™. RebiSlide a menos que alguien con una visión correcta pueda ayudarlo.
- Con el dispositivo se incluyen unas instrucciones completas sobre su uso; sígalas atentamente.

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

**Antes de empezar**

- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Saque el cartucho de Rebif® NF Rebif NF de su envoltorio, quitando la cubierta de plástico.
- Compruebe (justo después de sacarlo de la nevera) que el cartucho no está congelado accidentalmente en el envase o dentro del dispositivo
- Para colocar el cartucho en el dispositivo y realizar la inyección, siga el manual de instrucciones suministrado con su dispositivo.

**Dónde inyectar Rebif® NF**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada, a fin de reducir al mínimo el riesgo de necrosis en el lugar de la inyección.</li> </ul>
---	---

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

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

**Cómo inyectar Rebif® NF.**

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

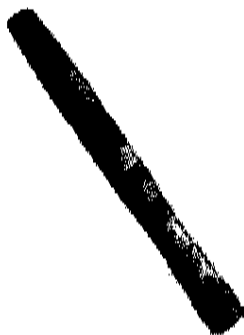


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

- El médico puede haberle recetado el dispositivo RebiSmart™-RebiSmart o RebiSlide™. Si le han recetado RebiSmart™, pase al apartado "Si usted usa RebiSmart™". En caso contrario, pase al apartado "Si usted usa RebiSlide™".

**Si usted usa  
RebiSmart™**

- Por favor, antes de la inyección asegúrese de que la dosis mostrada en la pantalla del dispositivo se corresponde con la dosis recetada.
- Coloque RebiSmart™-RebiSmart en ángulo recto (90°) con respecto a la piel.
- Presione el botón de inyección. Durante la inyección, el botón parpadeará con una luz verde.
- Espere a que la luz verde se apague. Esto le indicará que la inyección ha finalizado.
- Retire RebiSmart™-RebiSmart de la zona de inyección.

**Si usted usa  
RebiSlide™**

- Antes de la inyección, asegúrese de que la dosis seleccionada en el visor de dosis del dispositivo sea 0,5 mL



- Introduzca la aguja en la piel, tal como el médico le ha indicado.
- Sostenga firmemente el RebiSlide™-RebiSlide y deslice el botón de inyección que está en el costado del dispositivo.
- Mantenga RebiSlide™-RebiSlide en su sitio hasta que aparezca "0" en el visor de dosis; a continuación, espere 10 segundos antes de retirar la aguja de la piel.
- Retire RebiSlide™-RebiSlide del lugar de la inyección.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**REF: MT379072/12**

**REG. ISP N° B-1011/10**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**REBIF NF SOLUCIÓN INYECTABLE 44 µg / 0.5 ml**

Después de la inyección de Rebif® NF con RebiSmart™-RebiSmart o RebiSlide™  
RebiSlide

- Retire y elimine la aguja de acuerdo con el manual de instrucciones que se incluye con su dispositivo.
- Masajee suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.
- Guarde el dispositivo que contiene un cartucho de Rebif® NF-Rebif NF tal como se indica en el apartado 6.4 "Precauciones especiales de conservación de Rebif® NF".

**Advertencias de este y todos los medicamentos**

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos.

En caso de sobredosis concurra al centro asistencial más próximo.

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

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

Importa y distribuye en:

**Chile**

**~~FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.~~**

Titular RS e Importado por Merck S.A.  
Francisco de Paula Taforó 1981, Santiago, Chile.  
Distribuido por Novofarma Service S.A.,  
Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

@=Marca Registrada

**Colombia**

Merck S.A., Bogotá, D.C.

**Ecuador**

Merck C.A. Av. Amazonas N°4545 y Pereira, Quito.

**Perú**

Merck Per S.A., Av. Los Frutales 220, Lima 03.

**Uruguay:**

Tergen S.A., Costa Rica 1606, D.T.: A. Moroni.

**Fecha de última revisión: 24-02-2012**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**