

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține interferon beta-1a\*\* 22 micrograme (6 MUI\*).

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,5 și 4,5 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

Rebif este disponibil în trei concentrații: 8,8 micrograme, 22 micrograme și 44 micrograme. Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile într-un ambalaj care corespunde necesităților de tratament ale pacienților pentru prima lună de tratament.

#### Doze

Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată. O doză mai redusă, de 22 micrograme, administrată, de asemenea, de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată, este recomandată la pacienții care nu pot tolera o doză mai mare, în opinia medicului specialist curant.

La inițierea tratamentului cu Rebif, doza trebuie crescută gradat, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse. Ambalajul de inițiere Rebif corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament.

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

### Mod de administrare

Rebif se administrează prin injecție subcutanată. Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

#### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a valorilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asocieră cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

### Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

### Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

## Tulburări renale și ale căilor urinare

### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

### Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice.

### Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

### Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

### Anticorpi neutralizanți

Pot să apară anticorpi serici neutralizanți împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 22 micrograme, la aproximativ 24% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanți sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

### Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepressive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a,

excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente:	Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie
Rare:	Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie*

### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente:	Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism
----------------------	---

### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare:	Reacții anafilactice*
-------	-----------------------

### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente:	Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor
Frecvente:	Creșteri severe ale transaminazelor
Mai puțin frecvente:	Hepatită cu sau fără icter*
Rare:	Insuficiență hepatică* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună*

### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*  
Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*  
Mai puțin frecvente: Urticarie\*  
Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии  
Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale  
Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră  
Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă\*  
Rare: Celulită la locul injectării\*  
Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.



## Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

## Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2-5A sintetazei și concentrațiile plasmatică ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterina, beta-2-microglobulina și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

## Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru dozajul aprobat, s-a demonstrat că Rebif 22 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 30% (Rebif 22 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

## Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

## Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injectărilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{tau}$  și  $C_{max}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Poloxamer 188  
L-metionină  
Alcool benzilic  
Acetat de sodiu  
Acid acetic pentru ajustarea pH-ului  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil, conținând 0,5 ml soluție.

Rebif 22 micrograme este disponibil în cutii cu 1, 3, 12 sau 36 seringi.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în seringă preumplută este gata de administrare. De asemenea, poate fi administrată cu un autoinjector adecvat.

Pentru administrare unică. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 44 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține interferon beta-1a\*\* 44 micrograme (12 MUI\*).

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,5 și 4,5 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă au fost excluse diagnosticele alternative și dacă se apreciază că aceștia prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple definite clinic (vezi pct. 5.1)
- pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

Rebif este disponibil în trei concentrații: 8,8 micrograme, 22 micrograme și 44 micrograme. Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile într-un ambalaj care corespunde necesităților de tratament ale pacienților pentru prima lună de tratament.

### Doze

La inițierea tratamentului cu Rebif, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse, se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 micrograme, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă, conform programului următor:

	Ajustarea recomandată a dozei (% din doza finală)	Ajustarea dozei pentru Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 1-2	20%	8,8 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 3-4	50%	22 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 5+	100%	44 micrograme de trei ori pe săptămână

#### Primul eveniment demielinizant

Doza de Rebif pentru pacienții care au prezentat primul eveniment demielinizant este de 44 micrograme de trei ori pe săptămână, prin injecție subcutanată.

#### Scleroza multiplă recidivantă

Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injecție subcutanată. O doză mai redusă, de 22 micrograme, administrată, de asemenea, de trei ori pe săptămână prin injecție subcutanată, este recomandată la pacienții care nu pot tolera o doză mai mare, în opinia medicului specialist curant.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

#### Mod de administrare

Rebif se administrează prin injecție subcutanată. Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

## Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

## Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a valorilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

## Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asociere cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

## Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

## Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

## Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

### Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

#### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

### Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. Incidența totală a acestora este ușor crescută în cazul administrării de Rebif 44 micrograme comparativ cu Rebif 22 micrograme. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice. Frecvența acestora trebuie să fie mai mare la inițierea tratamentului cu Rebif 44 micrograme.

### Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).



## Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

## Anticorpi neutralizanți

Pot să apară anticorpi serici neutralizanți împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 44 micrograme, la aproximativ 13-14% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanți sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

## Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internati sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepresive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie  
Rare: Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic\* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie\*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor  
Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor  
Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*  
Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

#### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*  
Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie*
Mai puțin frecvente:	Urticarie*
Rare:	Edem Quincke (angioedem)*, eritem polimorf*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf*, sindrom Stevens-Johnson*

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente:	Mialgii, artralгии
Rare:	Lupus eritematos indus medicamentos*

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare:	Sindrom nefrotic*, glomerulo-scleroză* (vezi pct. 4.4)
-------	--

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale
Frecvente:	Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră
Mai puțin frecvente:	Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării*, transpirație abundentă*
Rare:	Celulită la locul injectării*
Cu frecvență necunoscută:	Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

#### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie. În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

#### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2-5A sintetazei și concentrațiile plasmatice ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterina, beta-2-microglobulina și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

#### Eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Rebif, cu durata de 2 ani, la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru demielinizare datorată sclerozei multiple. Pacienții înrolați în studiu prezentau cel puțin două leziuni silențioase din punct de vedere clinic la investigarea RMN cu semnal în T2, cu dimensiuni de cel puțin 3 mm, dintre care cel puțin una este ovală sau periventriculară sau infratentorială. A fost obligatorie excluderea oricărei alte afecțiuni, în afara sclerozei multiple, care ar fi putut să explice mai bine semnele și simptomele pacientului.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu orb pentru tratamentul cu Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână, sau cu Rebif 44 micrograme administrat o dată pe săptămână, sau cu placebo. Dacă s-a produs un al doilea eveniment demielinizant sugestiv clinic, confirmând diagnosticul de scleroză multiplă, pacienților li s-a administrat doza de Rebif recomandată, de 44 micrograme administrată de trei ori pe săptămână în regim deschis, în timp ce s-a menținut regimul orb conform randomizării inițiale.

Rezultatele acestui studiu privind eficacitatea Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână comparativ cu placebo sunt următoarele:

Parametrii statistici	Tratament		Tratament comparativ Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână față de placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână (n=171)	Reducerea riscului	Risc relativ proporțional Cox [Î 95%]	Valoarea p la testul log-rank
<b>Conversia McDonald (2005)</b>					
Numărul de evenimente	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimarea Kaplan-Meier (KM)	85,8%	62,5%			
<b>Conversia sclerozei multiple definite clinic (SMCD)</b>					
Numărul de evenimente	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimarea Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Numărul mediu de leziuni active, unice, combinate (AUC) per subiect și per examinare în timpul perioadei dublu orb</b>					
Mediile celor mai mici pătrate (ES)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
Î: interval de încredere * Raportul mediilor celor mai mici pătrate [Î 95%]					

În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, cu toate că o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiperintense în semnal T2 la investigația inițială și cel puțin o nouă leziune în semnal T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o investigație de urmărire, efectuată la cel puțin 1 lună de la investigația inițială. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru dozajul aprobat, s-a demonstrat că Rebif 44 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 27% (Rebif 44 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul

studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injecțiilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{\text{tau}}$  și  $C_{\text{max}}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Poloxamer 188  
L-metionină  
Alcool benzilic  
Acetat de sodiu  
Acid acetic pentru ajustarea pH-ului  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil, conținând 0,5 ml soluție.

Rebif 44 micrograme este disponibil în cutii cu 1, 3, 12 sau 36 seringi.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în seringă preumplută este gata de administrare. De asemenea, poate fi administrată cu un autoinjector adecvat.

Pentru administrare unică. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,2 ml) conține interferon beta-1a\*\* 8,8 micrograme (2,4 MUI\*).

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 1,0 mg per fiecare doză de 0,2 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține interferon beta-1a\*\*22 micrograme (6 MUI\*).

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,5 și 4,5 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă au fost excluse diagnosticele alternative și dacă se apreciază că aceștia prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple definite clinic (vezi pct. 5.1)
- pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbari acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

## Doze

Ambalajul de inițiere Rebif corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament. La inițierea tratamentului cu Rebif, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse, se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 micrograme, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă, conform programului următor:

	Ajustarea recomandată a dozei (% din doza finală)	Ajustarea dozei pentru Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 1-2	20%	8,8 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 3-4	50%	22 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 5+	100%	44 micrograme de trei ori pe săptămână

## Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

## Mod de administrare

Rebif se administrează prin injecție subcutanată. Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

## Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

## Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

## Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a valorilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

## Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asocieră cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

## Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

## Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

## Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

### Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

#### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

### Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice.

### Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

## Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

## Anticorpi neutralizanți

Pot să apară anticorpi serici neutralizanți împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 22 micrograme, la aproximativ 24% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanți sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

## Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internati sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepresive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie  
Rare: Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic\* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie\*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor  
Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor  
Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*  
Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

#### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*  
Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață



#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie*
Mai puțin frecvente:	Urticarie*
Rare:	Edem Quincke (angioedem)*, eritem polimorf*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf*, sindrom Stevens-Johnson*

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente:	Mialgii, artralгии
Rare:	Lupus eritematos indus medicamentos*

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare:	Sindrom nefrotic*, glomerulo-scleroză* (vezi pct. 4.4)
-------	--

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale
Frecvente:	Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră
Mai puțin frecvente:	Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării*, transpirație abundentă*
Rare:	Celulită la locul injectării*
Cu frecvență necunoscută:	Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

#### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie. În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

#### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2-5A sintetazei și concentrațiile plasmatiche ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterina, beta-2-microglobulina și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

#### Eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Rebif, cu durata de 2 ani, la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru demielinizare datorată sclerozei multiple. Pacienții înrolați în studiu prezentau cel puțin două leziuni silențioase din punct de vedere clinic la investigarea RMN cu semnal în T2, cu dimensiuni de cel puțin 3 mm, dintre care cel puțin una este ovală sau periventriculară sau infratentorială. A fost obligatorie excluderea oricărei alte afecțiuni, în afara sclerozei multiple, care ar fi putut să explice mai bine semnele și simptomele pacientului.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu orb pentru tratamentul cu Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână, sau cu Rebif 44 micrograme administrat o dată pe săptămână, sau cu placebo. Dacă s-a produs un al doilea eveniment demielinizant sugestiv clinic, confirmând diagnosticul de scleroză multiplă, pacienților li s-a administrat doza de Rebif recomandată, de 44 micrograme administrată de trei ori pe săptămână în regim deschis, în timp ce s-a menținut regimul orb conform randomizării inițiale.

Rezultatele acestui studiu privind eficacitatea Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână comparativ cu placebo sunt următoarele:

Parametrii statistici	Tratament		Tratament comparativ Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână față de placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână (n=171)	Reducerea riscului	Risc relativ proporțional Cox [Î 95%]	Valoarea p la testul log-rank
<b>Conversia McDonald (2005)</b>					
Numărul de evenimente	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimarea Kaplan- Meier (KM)	85,8%	62,5%			
<b>Conversia sclerozei multiple definite clinic (SMCD)</b>					
Numărul de evenimente	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimarea Kaplan- Meier	37,5%	20,6%			
<b>Numărul mediu de leziuni active, unice, combinate (AUC) per subiect și per examinare în timpul perioadei dublu orb</b>					
Mediile celor mai mici pătrate (ES)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
Î: interval de încredere * Raportul mediilor celor mai mici pătrate [Î 95%]					

În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, cu toate că o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiperintense în semnal T2 la investigația inițială și cel puțin o nouă leziune în semnal T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o investigație de urmărire, efectuată la cel puțin 1 lună de la investigația inițială. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru dozajul aprobat, s-a demonstrat că Rebif 22 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 30% (Rebif 22 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul

studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injecțiilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{\text{tau}}$  și  $C_{\text{max}}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Poloxamer 188  
L-metionină  
Alcool benzilic  
Acetat de sodiu  
Acid acetic pentru ajustarea pH-ului  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile în ambalajul de inițiere. Ambalajul conține câte 6 doze individuale a 0,2 ml de Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil și câte 6 doze individuale a 0,5 ml de Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil.

Acest ambalaj corespunde necesarului fiecărui pacient pentru prima lună de tratament.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în seringă preumplută este gata de administrare. De asemenea, poate fi administrată cu un autoinjector adecvat.

Pentru administrare unică. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/007

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 22 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în cartuș

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cartuș preumplut conține interferon beta-1a\*\* 66 micrograme (18 MUI\*) în 1,5 ml soluție, echivalentul a 44 micrograme/ml.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în cartuș.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,7 și 4,1 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

#### Doze

Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată. O doză mai redusă, de 22 micrograme, administrată, de asemenea, de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată, este recomandată la pacienții care nu pot tolera o doză mai mare, în opinia medicului specialist curant.

La inițierea tratamentului cu Rebif, doza trebuie crescută gradat, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse. Ambalajul de inițiere Rebif corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă

între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

#### Mod de administrare

Cartușul cu soluție injectabilă Rebif este destinat administrării subcutanate de doze multiple cu dispozitivul injector electronic RebiSmart după instruirea adecvată a pacientului și/sau a îngrijitorului.

Pentru administrare, trebuie urmate instrucțiunile din prospect și din manualele cu instrucțiuni (Instrucțiuni de folosire), care sunt puse la dispoziție împreună cu RebiSmart.

Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

##### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a nivelurilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.



### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asocieră cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

### Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

### Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

## Tulburări renale și ale căilor urinare

### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

### Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și număratoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice.

### Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

### Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severe și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

### Anticorpi neutralizanți

Pot să apară anticorpi serici neutralizanți împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 22 micrograme, la aproximativ 24% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta -1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanți sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

### Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepressive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a,

excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente:	Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie
Rare:	Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente:	Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism
----------------------	---

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare:	Reacții anafilactice*
-------	-----------------------

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente:	Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor
Frecvente:	Creșteri severe ale transaminazelor
Mai puțin frecvente:	Hepatită cu sau fără icter*
Rare:	Insuficiență hepatică* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună*

### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*  
Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*  
Mai puțin frecvente: Urticarie\*  
Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии  
Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale  
Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră  
Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă \*  
Rare: Celulită la locul injectării\*  
Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

## Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

## Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2-5A sintetazei și concentrațiile plasmatică ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterina, beta-2-microglobulina și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

## Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru dozajul aprobat, s-a demonstrat că Rebif 22 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 30% (Rebif 22 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

## Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

## Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injectărilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{tau}$  și  $C_{max}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Poloxamer 188  
L-metionină  
Alcool benzilic  
Acetat de sodiu  
Acid acetic pentru ajustarea pH-ului  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

După administrarea primei injecții: a se utiliza în termen de 28 zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra cartușul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dispozitivul (RebiSmart), conținând un cartuș preumplut cu Rebif, trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare a dispozitivului, la frigider (2°C – 8°C).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cartușe (din sticlă de tip 1), cu dop cu piston (din cauciuc) și un capac fără filet (din aluminiu și cauciuc halobutilic) conținând 1,5 ml soluție injectabilă.

Dimensiunea cutiei: 4 sau 12 cartușe.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în cartuș preumplut este gata de administrare folosind dispozitivul injector electronic RebiSmart. Pentru păstrarea dispozitivului cu cartușul, vezi pct. 6.4.

Pentru administrare de doze multiple. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 44 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în cartuș

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cartuș preumplut conține interferon beta-1a\*\* 132 micrograme (36 MUI\*) în 1,5 ml soluție, echivalentul a 88 micrograme/ml.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în cartuș.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,7 și 4,1 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă au fost excluse diagnosticele alternative și dacă se apreciază că aceștia prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple definite clinic (vezi pct. 5.1)
- pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile într-un ambalaj care corespunde necesităților de tratament ale pacienților pentru prima lună de tratament.

### Doze

La inițierea tratamentului cu Rebif, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse, se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 micrograme, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă, conform programului următor:

	<b>Ajustarea recomandată a dozei (% din doza finală)</b>	<b>Ajustarea dozei pentru Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână</b>
Săptămânile 1-2	20%	8,8 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 3-4	50%	22 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 5+	100%	44 micrograme de trei ori pe săptămână

#### Primul eveniment demielinizant

Doza de Rebif pentru pacienții care au prezentat primul eveniment demielinizant este de 44 micrograme de trei ori pe săptămână, prin injecție subcutanată.

#### Scleroza multiplă recidivantă

Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injecție subcutanată. O doză mai redusă, de 22 micrograme, administrată, de asemenea, de trei ori pe săptămână prin injecție subcutanată, este recomandată la pacienții care nu pot tolera o doză mai mare, în opinia medicului specialist curant.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

#### Mod de administrare

Cartușul cu soluție injectabilă Rebif este destinat administrării subcutanate de doze multiple cu dispozitivul injector electronic RebiSmart după instruirea adecvată a pacientului și/sau a îngrijitorului.

Pentru administrare, trebuie urmate instrucțiunile din prospect și din manualele cu instrucțiuni (Instrucțiuni de folosire), care sunt puse la dispoziție împreună cu RebiSmart.

Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

##### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a nivelurilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

##### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asociere cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

##### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

##### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

## Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

## Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

## Tulburări renale și ale căilor urinare

### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

## Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. Incidența totală a acestora este ușor crescută în cazul administrării de Rebif 44 micrograme comparativ cu Rebif 22 micrograme. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice. Frecvența acestora trebuie să fie mai mare la inițierea tratamentului cu Rebif 44 micrograme.

### Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

### Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severe și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

### Anticorpi neutralizanți

Pot să apară anticorpi serici neutralizanți împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 44 micrograme, la aproximativ 13-14% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanți sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

### Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

### Excipienți

#### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepressive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie  
Rare: Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic\* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie\*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor  
Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor  
Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*  
Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

#### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*



### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*

Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*

Mai puțin frecvente: Urticarie\*

Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии

Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale

Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră

Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă \*

Rare: Celulită la locul injectării\*

Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2'-5' sintetazei și concentrațiile plasmatiche ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterina, beta-2-microglobulina și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

### Eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Rebif, cu durata de 2 ani, la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru demielinizare datorată sclerozei multiple. Pacienții înrolați în studiu prezentau cel puțin două leziuni silențioase din punct de vedere clinic la investigarea RMN cu semnal în T2, cu dimensiuni de cel puțin 3 mm, dintre care cel puțin una este ovală sau periventriculară sau infratentorială. A fost obligatorie excluderea oricărei alte afecțiuni, în afara sclerozei multiple, care ar fi putut să explice mai bine semnele și simptomele pacientului.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu orb pentru tratamentul cu Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână, sau cu Rebif 44 micrograme administrat o dată pe săptămână, sau cu placebo. Dacă s-a produs un al doilea eveniment demielinizant sugestiv clinic, confirmând diagnosticul de scleroză multiplă, pacienților li s-a administrat doza de Rebif recomandată, de

44 micrograme administrată de trei ori pe săptămână în regim deschis, în timp ce s-a menținut regimul orb conform randomizării inițiale.

Rezultatele acestui studiu privind eficacitatea Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână comparativ cu placebo sunt următoarele:

Parametrii statistici	Tratament		Tratament comparativ Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână față de placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână (n=171)	Reducerea riscului	Risc relativ proporțional Cox [ÎI 95%]	Valoarea p la testul log-rank
<b>Conversia McDonald (2005)</b>					
Numărul de evenimente	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimarea Kaplan- Meier (KM)	85,8%	62,5%			
<b>Conversia sclerozei multiple definite clinic (SMCD)</b>					
Numărul de evenimente	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimarea Kaplan- Meier	37,5%	20,6%			
<b>Numărul mediu de leziuni active, unice, combinate (AUC) per subiect și per examinare în timpul perioadei dublu orb</b>					
Mediile celor mai mici pătrate (ES)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
ÎI: interval de încredere * Raportul mediilor celor mai mici pătrate [ÎI 95%]					

În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, cu toate că o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiperintense în semnal T2 la investigația inițială și cel puțin o nouă leziune în semnal T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o investigație de urmărire, efectuată la cel puțin 1 lună de la investigația inițială. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru doza aprobată, s-a demonstrat că Rebif 44 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 27% (Rebif 44 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o

perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injectărilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{\tau}$  și  $C_{\max}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Poloxamer 188  
L-metionină  
Alcool benzilic  
Acetat de sodiu  
Acid acetic pentru ajustarea pH-ului  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

După administrarea primei injecții: a se utiliza în termen de 28 zile.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra cartușul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dispozitivul (RebiSmart), conținând un cartuș preumplut cu Rebif, trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare a dispozitivului, la frigider (2°C – 8°C).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cartușe (din sticlă de tip 1), cu dop cu piston (din cauciuc) și un capac fără filet (din aluminiu și cauciuc halobutlic) conținând 1,5 ml soluție injectabilă.

Dimensiunea cutiei: 4 sau 12 cartușe.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în cartuș preumplut este gata de administrare folosind dispozitivul injector electronic RebiSmart. Pentru păstrarea dispozitivului cu cartușul, vezi pct. 6.4.

Pentru administrare de doze multiple. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 8,8 micrograme/0,1 ml soluție injectabilă în cartuș  
Rebif 22 micrograme/0,25 ml soluție injectabilă în cartuș

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cartuș preumplut conține interferon beta-1a\*\* 132 micrograme (36 MUI\*) în 1,5 ml soluție, echivalentul a 88 micrograme/ml.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 0,5 mg per fiecare doză de 0,1 ml și alcool benzilic 1,25 mg per fiecare doză de 0,25 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în cartuș.  
Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,7 și 4,1 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă au fost excluse diagnosticele alternative și dacă se apreciază că aceștia prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple definite clinic (vezi pct. 5.1)
- pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

## Doze

Ambalajul de inițiere Rebif corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament. La inițierea tratamentului cu Rebif, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse, se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 micrograme, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă, conform programului următor:

	Ajustarea recomandată a dozei (% din doza finală)	Ajustarea dozei pentru Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 1-2	20%	8,8 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 3-4	50%	22 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 5+	100%	44 micrograme de trei ori pe săptămână

## Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

## Mod de administrare

Cartușul cu soluție injectabilă Rebif este destinat administrării subcutanate de doze multiple cu dispozitivul injector electronic RebiSmart după instruirea adecvată a pacientului și/sau a îngrijitorului.

Pentru administrare, trebuie urmate instrucțiunile din prospect și din manualele cu instrucțiuni (Instrucțiuni de folosire), care sunt puse la dispoziție împreună cu RebiSmart.

Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).



#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

##### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a nivelurilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

##### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asociere cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

##### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

##### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

## Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

## Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

## Tulburări renale și ale căilor urinare

### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

## Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice.

## Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

## Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severe și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

## Anticorpi neutralizanti

Pot să apară anticorpi serici neutralizanti împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 22 micrograme, la aproximativ 24% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanti este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanti sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

## Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepressive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie  
Rare: Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic\* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie\*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor  
Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor  
Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*  
Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

#### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*

Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*

Mai puțin frecvente: Urticarie\*

Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии

Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale

Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră

Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă \*

Rare: Celulită la locul injectării\*

Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2'-5' sintetazei și concentrațiile plasmatiche ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterină și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterină, beta-2-microglobulină și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

### Eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Rebif, cu durata de 2 ani, la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru demielinizare datorată sclerozei multiple. Pacienții înrolați în studiu prezentau cel puțin două leziuni silențioase din punct de vedere clinic la investigarea RMN cu semnal în T2, cu dimensiuni de cel puțin 3 mm, dintre care cel puțin una este ovală sau periventriculară sau infratentorială. A fost obligatorie excluderea oricărei alte afecțiuni, în afara sclerozei multiple, care ar fi putut să explice mai bine semnele și simptomele pacientului.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu orb pentru tratamentul cu Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână, sau cu Rebif 44 micrograme administrat o dată pe săptămână, sau cu placebo. Dacă s-a produs un al doilea eveniment demielinizant sugestiv clinic, confirmând diagnosticul de scleroză multiplă, pacienților li s-a administrat doza de Rebif recomandată, de

44 micrograme administrată de trei ori pe săptămână în regim deschis, în timp ce s-a menținut regimul orb conform randomizării inițiale.

Rezultatele acestui studiu privind eficacitatea Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână comparativ cu placebo sunt următoarele:

Parametrii statistici	Tratament		Tratament comparativ Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână față de placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână (n=171)	Reducerea riscului	Risc relativ proporțional Cox [ÎI 95%]	Valoarea p la testul log-rank
<b>Conversia McDonald (2005)</b>					
Numărul de evenimente	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimarea Kaplan- Meier (KM)	85,8%	62,5%			
<b>Conversia sclerozei multiple definite clinic (SMCD)</b>					
Numărul de evenimente	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimarea Kaplan- Meier	37,5%	20,6%			
<b>Numărul mediu de leziuni active, unice, combinate (AUC) per subiect și per examinare în timpul perioadei dublu orb</b>					
Mediile celor mai mici pătrate (ES)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
ÎI: interval de încredere * Raportul mediilor celor mai mici pătrate [ÎI 95%]					

În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, cu toate că o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiperintense în semnal T2 la investigația inițială și cel puțin o nouă leziune în semnal T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o investigație de urmărire, efectuată la cel puțin 1 lună de la investigația inițială. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru doza aprobată, s-a demonstrat că Rebif 22 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 30% (Rebif 22 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o



perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injecțiilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{\tau}$  și  $C_{\max}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol

Poloxamer 188

L-metionină

Alcool benzilic

Acetat de sodiu

Acid acetic pentru ajustarea pH-ului

Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

După administrarea primei injecții: a se utiliza în termen de 28 zile.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra cartușul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dispozitivul (RebiSmart), conținând un cartuș preumplut cu Rebif, trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare a dispozitivului, la frigider (2°C – 8°C).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cartușe (din sticlă de tip 1), cu dop cu piston (din cauciuc) și un capac fără filet (din aluminiu și cauciuc halobutilic) conținând 1,5 ml soluție injectabilă.

Dimensiunea cutiei: 2 cartușe.

Acest ambalaj corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în cartuș preumplut este gata de administrare folosind dispozitivul injector electronic RebiSmart. Pentru păstrarea dispozitivului cu cartușul, vezi pct. 6.4.

Pentru administrare de doze multiple. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/010

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a\*\* 22 micrograme (6 MUI\*) în 0,5 ml soluție.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,5 și 4,5 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

Rebif este disponibil în trei concentrații: 8,8 micrograme, 22 micrograme și 44 micrograme. Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile într-un ambalaj care corespunde necesităților de tratament ale pacienților pentru prima lună de tratament.

#### Doze

Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată. O doză mai redusă, de 22 micrograme, administrată, de asemenea, de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată, este recomandată la pacienții care nu pot tolera o doză mai mare, în opinia medicului specialist curant.

La inițierea tratamentului cu Rebif, doza trebuie crescută gradat, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse. Ambalajul de inițiere Rebif corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament.

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

### Mod de administrare

RebiDose este un stilou injector (pen) preumplut gata pentru injectare subcutanată. Este conceput pentru administrare unică și trebuie utilizat numai după instruirea adecvată a pacientului și/sau a îngrijitorului.

Pentru administrarea Rebif cu RebiDose, trebuie urmate instrucțiunile din prospect.

Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

#### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH)

din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a nivelurilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asociere cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

### Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

### Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

#### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

### Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice.

### Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

### Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

### Anticorpi neutralizanti

Pot să apară anticorpi serici neutralizanti împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 22 micrograme, la aproximativ 24% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanti este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanti sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

## Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepresive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.



Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente:	Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie
Rare:	Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie*

### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente:	Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism
----------------------	---

### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor

Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor

Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*

Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie

Rare: Tentativă de suicid\*

### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

Mai puțin frecvente: Convulsii\*

Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*

Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*

Mai puțin frecvente: Urticarie\*

Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии

Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale

Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră

Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă \*

Rare: Celulită la locul injectării\*

Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuti sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2-5A sintetazei și concentrațiile plasmatică ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS),

neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterina, beta-2-microglobulina și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru doza aprobată, s-a demonstrat că Rebif 22 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 30% (Rebif 22 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

#### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injecțiilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{tau}$  și  $C_{max}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Poloxamer 188  
L-metionină  
Alcool benzilic  
Acetat de sodiu  
Acid acetic pentru ajustarea pH-ului  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil, conținând 0,5 ml soluție.  
Seringa este sigilată în stilou injector (pen) de unică folosință numit RebiDose.

Mărimi de ambalaj cu 1, 3 sau 12 stilouri injectoare (pen) preumplute.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în stiloul injector (pen) preumplut este gata de administrare. Cutia conține un prospect cu instrucțiuni complete privind utilizarea și manipularea.

Pentru administrare unică. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 44 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a\*\* 44 micrograme (12 MUI\*) în 0,5 ml soluție.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,5 și 4,5 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă au fost excluse diagnosticele alternative și dacă se apreciază că aceștia prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple definite clinic (vezi pct. 5.1)
- pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

Rebif este disponibil în trei concentrații: 8,8 micrograme, 22 micrograme și 44 micrograme. Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile într-un ambalaj care corespunde necesităților de tratament ale pacienților pentru prima lună de tratament.

### Doze

La inițierea tratamentului cu Rebif, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse, se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 micrograme, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă, conform programului următor:

	Ajustarea recomandată a dozei (% din doza finală)	Ajustarea dozei pentru Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 1-2	20%	8,8 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 3-4	50%	22 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 5+	100%	44 micrograme de trei ori pe săptămână

#### Primul eveniment demielinizant

Doza de Rebif pentru pacienții care au prezentat primul eveniment demielinizant este de 44 micrograme de trei ori pe săptămână, prin injecție subcutanată.

#### Scleroza multiplă recidivantă

Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injecție subcutanată. O doză mai redusă, de 22 micrograme, administrată, de asemenea, de trei ori pe săptămână prin injecție subcutanată, este recomandată la pacienții care nu pot tolera o doză mai mare, în opinia medicului specialist curant.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

#### Mod de administrare

RebiDose este un stilou injector (pen) preumplut gata pentru injecție subcutanată. Este conceput pentru administrare unică și trebuie utilizat numai după instruirea adecvată a pacientului și/sau a îngrijitorului.

Pentru administrarea Rebif cu RebiDose, trebuie urmate instrucțiunile din prospect.

Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).



#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

##### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a nivelurilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

##### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asociere cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

##### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

##### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

## Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

## Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

## Tulburări renale și ale căilor urinare

### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

## Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. Incidența totală a acestora este ușor crescută în cazul administrării de Rebif 44 micrograme comparativ cu Rebif 22 micrograme. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice. Frecvența acestora trebuie să fie mai mare la inițierea tratamentului cu Rebif 44 micrograme.

## Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

## Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

## Anticorpi neutralizanți

Pot să apară anticorpi serici neutralizanți împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 44 micrograme, la aproximativ 13-14% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanți sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

## Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepressive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie  
Rare: Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic\* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie\*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor  
Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor  
Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*  
Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

#### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*

Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*

Mai puțin frecvente: Urticarie\*

Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии

Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale

Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră

Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă \*

Rare: Celulită la locul injectării\*

Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2'-5' sintetazei și concentrațiile plasmatiche ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterină, beta-2-microglobulină și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

### Eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Rebif, cu durata de 2 ani, la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru demielinizare datorată sclerozei multiple. Pacienții înrolați în studiu prezentau cel puțin două leziuni silențioase din punct de vedere clinic la investigarea RMN cu semnal în T2, cu dimensiuni de cel puțin 3 mm, dintre care cel puțin una este ovală sau periventriculară sau infratentorială. A fost obligatorie excluderea oricărei alte afecțiuni, în afara sclerozei multiple, care ar fi putut să explice mai bine semnele și simptomele pacientului.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu orb pentru tratamentul cu Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână, sau cu Rebif 44 micrograme administrat o dată pe săptămână, sau cu placebo. Dacă s-a produs un al doilea eveniment demielinizant sugestiv clinic, confirmând diagnosticul de scleroză multiplă, pacienților li s-a administrat doza de Rebif recomandată, de

44 micrograme administrată de trei ori pe săptămână în regim deschis, în timp ce s-a menținut regimul orb conform randomizării inițiale.

Rezultatele acestui studiu privind eficacitatea Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână comparativ cu placebo sunt următoarele:

Parametrii statistici	Tratament		Tratament comparativ Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână față de placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână (n=171)	Reducerea riscului	Risc relativ proporțional Cox [ÎI95%]	Valoarea p la testul log-rank
<b>Conversia McDonald (2005)</b>					
Numărul de evenimente	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimarea Kaplan-Meier (KM)	85,8%	62,5%			
<b>Conversia sclerozei multiple definite clinic (SMCD)</b>					
Numărul de evenimente	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimarea Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Numărul mediu de leziuni active, unice, combinate (AUC) per subiect și per examinare în timpul perioadei dublu orb</b>					
Mediile celor mai mici pătrate (ES)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
ÎI: interval de încredere * Raportul mediilor celor mai mici pătrate [ÎI 95%]					

În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, cu toate că o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiperintense în semnal T2 la investigația inițială și cel puțin o nouă leziune în semnal T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o investigație de urmărire, efectuată la cel puțin 1 lună de la investigația inițială. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru doza aprobată, s-a demonstrat că Rebif 44 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 27% (Rebif 44 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o



perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injectărilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{\text{tau}}$  și  $C_{\text{max}}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol

Poloxamer 188

L-metionină

Alcool benzilic

Acetat de sodiu

Acid acetic pentru ajustarea pH-ului

Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil, conținând 0,5 ml soluție. Seringa este sigilată în stilou injector (pen) de unică folosință numit RebiDose.

Mărimi de ambalaj cu 1, 3 sau 12 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în stiloul injector (pen) preumplut este gata de administrare. Cutia conține un prospect cu instrucțiuni complete privind utilizarea și manipularea.

Pentru administrare unică. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/014  
EU/1/98/063/015  
EU/1/98/063/016

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a\*\* 8,8 micrograme (2,4 MUI\*) în 0,2 ml soluție.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 1,0 mg per fiecare doză de 0,2 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a\*\*22 micrograme (6 MUI\*) în 0,5 ml soluție.

\* Milioane de Unități Internaționale măsurate prin biotestul efectului citopatic (ECP) comparabil cu standardul companiei interferon beta-1a, standard care este calibrat comparabil cu standardul curent internațional NIH (GB-23-902-531).

\*\* produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH-K1) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut: conține alcool benzilic 2,5 mg per fiecare doză de 0,5 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.  
Soluție limpede până la opalescentă, cu pH între 3,5 și 4,5 și osmolaritate de la 250 până la 450 mOsm/l.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rebif este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă au fost excluse diagnosticele alternative și dacă se apreciază că aceștia prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple definite clinic (vezi pct. 5.1)
- pacienților cu scleroză multiplă recidivantă. În studiile clinice, aceasta se caracterizează prin două sau mai multe exacerbări acute în ultimii doi ani (vezi pct. 5.1).

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacienții cu scleroză multiplă progresivă secundară, fără recurență (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni.

## Doze

Ambalajul de inițiere Rebif corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament. La inițierea tratamentului cu Rebif, pentru a permite dezvoltarea tahifilaxiei reducându-se astfel reacțiile adverse, se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 micrograme, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă, conform programului următor:

	Ajustarea recomandată a dozei (% din doza finală)	Ajustarea dozei pentru Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 1-2	20%	8,8 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 3-4	50%	22 micrograme de trei ori pe săptămână
Săptămânile 5+	100%	44 micrograme de trei ori pe săptămână

## Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat la copii și adolescenți, a colectat date privind siguranța Rebif din fișele medicale la copii (n=52) și adolescenți (n=255). Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că profilul de siguranță la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

Siguranța și eficacitatea Rebif la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Rebif nu trebuie administrat la această grupă de vârstă.

## Mod de administrare

RebiDose este un stilou injector (pen) preumplut gata pentru injectare subcutanată. Este conceput pentru administrare unică și trebuie utilizat numai după instruirea adecvată a pacientului și/sau a îngrijitorului.

Pentru administrarea Rebif cu RebiDose, trebuie urmate instrucțiunile din prospect.

Înainte de administrare și timp de 24 ore după administrare, este recomandat un analgezic antipiretic pentru reducerea simptomelor pseudogripale asociate administrării de Rebif.

În prezent nu se cunoaște cât timp trebuie tratați pacienții. Siguranța și eficacitatea Rebif nu au fost demonstrate pentru mai mult de 4 ani de tratament. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați cel puțin din 2 în 2 ani în primii patru ani de la inițierea tratamentului cu Rebif, iar decizia pentru un tratament de lungă durată trebuie luată pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Depresie severă curentă și/sau idei suicidare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

Pacienții trebuie informați despre cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de interferon beta, inclusiv despre simptomele sindromului pseudogripal (vezi pct. 4.8). Aceste simptome tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență și severitate o dată cu continuarea acestuia.

##### Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea lactat dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și creșterea schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a nivelurilor trombocitelor, LDH serică, frotiurilor de sânge și funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (luând în considerare folosirea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Rebif.

##### Depresie și idei suicidare

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu depresii anterioare sau curente în special la cei cu antecedente de idei suicidare (vezi pct. 4.3). Depresia și ideile suicidare apar cu frecvență crescută la populația cu scleroză multiplă și în asociere cu administrarea interferonului. Pacienții tratați cu Rebif trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptom de depresie și/sau idei suicidare. Pacienții cu depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Rebif și tratați corespunzător. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif (vezi pct. 4.3 și 4.8).

##### Tulburări convulsive

Rebif trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii, la acei pacienți care au primit tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este controlată adecvat cu antiepileptice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

##### Afecțiuni cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace cum sunt angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa agravarea stării lor clinice în timpul inițierii tratamentului cu interferon beta-1a. Simptomele sindromului pseudogripal asociate tratamentului cu interferon beta-1a pot deveni sursă de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace.

## Necroză la locul injectării

Necroza la locul injectării (ISN) s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce riscul necrozei la locul injectării, pacienții trebuie sfătuiți să:

- utilizeze o tehnică aseptică de injectare
- schimbe locurile de injectare la fiecare doză.

Procedura auto-administrării de către pacienți trebuie revăzută periodic, în special dacă apar reacții la locul injectării.

Dacă apare orice soluție de continuitate la nivelul tegumentului, care poate fi asociată cu tumefierea sau scurgerea lichidului de la locul injectării, pacientul trebuie sfătuit să anunțe medicul înainte de a continua tratamentul cu Rebif. Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, tratamentul cu Rebif trebuie întrerupt până la vindecarea acestora. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea dacă necroza nu este prea întinsă.

## Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu Rebif, creșterile asimptomatice ale transaminazelor hepatice (în special ale alanin aminotransferazei (ALT)) au fost frecvente și 1-3% dintre pacienți au prezentat creșteri ale transaminazelor hepatice la valori de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN). În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, după 1, 3 și 6 luni de tratament și periodic după. Dacă valorile ALT cresc de peste 5 ori LSN, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Rebif și apoi creșterea treptată când valorile enzimelor au revenit la normal. Tratamentul cu Rebif trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică severă, cu boală hepatică activă evidentă clinic, cu abuz de etanol sau creșteri ale concentrației plasmatice a ALT (>2,5 ori LSN). Tratamentul cu Rebif trebuie oprit dacă apar icter sau alte simptome clinice ale unei disfuncții hepatice.

Rebif, ca și alți interferoni beta, are potențial de a determina afectarea gravă a ficatului, inclusiv insuficiență hepatică acută (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de afectare severă a ficatului au apărut în decursul primelor șase luni de tratament. Mecanismul disfuncției hepatice simptomatice rare nu este cunoscut. Nu s-au identificat factori de risc specifici.

## Tulburări renale și ale căilor urinare

### *Sindrom nefrotic*

În timpul tratamentului cu medicamente conținând interferon-beta s-au raportat cazuri de sindrom nefrotic cu nefropatii subiacente diferite, inclusiv glomerulo-scleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la momente de timp diferite în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu edeme, proteinurie și alterarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rebif.

## Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultatele anormale ale analizelor de laborator se asociază cu tratamentul cu interferoni. De aceea, pe lângă aceste teste de laborator, necesare de obicei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, monitorizarea enzimelor hepatice și efectuarea hemoleucogramei complete cu formulă leucocitară și numărătoarea trombocitelor se recomandă la intervale regulate (1,3 și 6 luni) după începerea tratamentului cu Rebif și apoi periodic în absența simptomelor clinice.

## Tulburări tiroidiene

Pacienții tratați cu Rebif pot, ocazional, să prezinte agravarea unei afecțiuni tiroidiene sau să dezvolte o afecțiune tiroidiană nouă. Se recomandă efectuarea testelor funcționale tiroidiene la începutul tratamentului și, dacă sunt anormale, repetarea la fiecare 6-12 luni după inițierea tratamentului. Dacă testele sunt normale inițial, nu este necesară efectuarea de rutină a testelor, dar acestea trebuie efectuate în cazul apariției semnelor clinice de disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8).

## Insuficiență renală sau hepatică severă și mielosupresie severă

Administrarea de interferon beta-1a la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă și la cei cu mielosupresie severă trebuie efectuată cu prudență și sub monitorizare atentă.

## Anticorpi neutralizanti

Pot să apară anticorpi serici neutralizanti împotriva interferonului beta-1a. Incidența exactă a apariției anticorpilor nu este cunoscută în prezent. Datele clinice sugerează că după 24-48 luni de tratament cu Rebif 22 micrograme, la aproximativ 24% dintre pacienți apar anticorpi serici persistenți împotriva interferonului beta-1a. S-a dovedit că prezența anticorpilor atenuează răspunsul farmacodinamic la interferon beta-1a (beta-2 microglobulină și neopterină). Deși semnificația clinică a inducerii de anticorpi nu a fost elucidată complet, apariția anticorpilor neutralizanti este asociată cu reducerea eficacității asupra variabilelor clinice și RMN. Dacă răspunsul unui pacient la tratamentul cu Rebif este slab și anticorpii neutralizanti sunt prezenți, medicul curant trebuie să reevalueze raportul beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului cu Rebif.

Utilizarea unor metode diferite de detectare a anticorpilor serici și diferitele definiții ale prezenței anticorpilor limitează posibilitatea comparării antigenității diferitelor produse.

## Alte forme de scleroză multiplă

De la pacienții cu scleroză multiplă internați sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea. Utilizarea Rebif nu a fost investigată încă la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară și medicamentul nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## Excipienți

### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Alcool benzilic*

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii.

Pacientele gravide sau care alăptează trebuie avertizate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.

Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală, din cauza riscului potențial al excipientului alcool benzilic care se poate acumula în timp și poate determina acidoză metabolică.



#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu interferon beta-1a la om.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice dependente de citocromul P450 la om și animale. Este necesară prudență atunci când Rebif se administrează în asociere cu medicamente care au indice terapeutic mic și al căror clearance depinde în mare măsură de sistemul citocromului hepatic P450, de exemplu antiepilepticele și unele clase de antidepressive.

Interacțiunea Rebif cu glucocorticoizi sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) nu a fost studiată sistematic. Studiile clinice indică faptul că pacienții cu scleroză multiplă pot fi tratați cu Rebif și glucocorticoizi sau ACTH în timpul recăderilor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de rezultate colectate din sarcini) din registre și din experiența ulterioară punerii pe piață nu a evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea la interferon beta anterior concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, durata expunerii în timpul primului trimestru este incertă, deoarece datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta era contraindicată în timpul sarcinii, iar tratamentul era, probabil, întrerupt la momentul depistării și/sau al confirmării sarcinii. Experiența în ceea ce privește expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor provenite de la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de avort spontan. Riscul de avorturi spontane la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat pe baza datelor disponibile în prezent, însă datele nu sugerează un risc crescut, până în prezent.

Utilizarea Rebif poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### Alăptarea

Informațiile limitate disponibile cu privire la trecerea interferonului beta-1a în laptele matern, și caracteristicile chimice/fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon beta-1a, excretat în laptele uman, sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectele Rebif asupra fertilității nu au fost investigate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

S-au raportat evenimente adverse asupra sistemului nervos central, asociate cu administrarea de interferon beta (cum ar fi amețelă), care pot influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Rebif este legată de sindromul pseudogripal. Simptomele sindromului pseudogripal tind să fie mai accentuate la începutul tratamentului și scad ca frecvență odată cu continuarea acestuia. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Rebif pot prezenta sindrom pseudogripal specific interferonului în primele 6 luni de la inițierea tratamentului. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă, de asemenea, reacții la locul injectării, în special inflamație ușoară sau eritem. Creșterile asimptomatice ale parametrilor de laborator ai funcției hepatice și scăderea numărului leucocitelor sunt, de asemenea, frecvente.

Majoritatea reacțiilor adverse observate la interferon beta-1a sunt de obicei ușoare și reversibile și răspund bine la reducerea dozelor. În cazul în care apar reacții adverse severe sau persistente, doza de Rebif poate fi temporar redusă sau se întrerupe tratamentul, în funcție de decizia medicului curant.

### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate au fost identificate din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață (*un asterisc [\*] indică reacțiile adverse identificate în timpul supravegherii după punerea medicamentului pe piață*). Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie  
Rare: Microangiopatie trombotică incluzând purpură trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic- uremic\* (efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta, vezi pct. 4.4), pancitopenie\*

#### Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: Disfuncția tiroidei, cel mai des hipotiroidism sau hipertiroidism

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactice\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor  
Frecvente: Creșteri severe ale transaminazelor  
Mai puțin frecvente: Hepatită cu sau fără icter\*  
Rare: Insuficiență hepatică\* (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună\*

#### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie  
Rare: Tentativă de suicid\*

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee  
Mai puțin frecvente: Convulsii\*  
Cu frecvență necunoscută: Simptome neurologice tranzitorii (ex. hipoestezie, spasme musculare, parestezie, dificultate la mers, rigiditate osteo-musculară) care pot imita exacerbările din scleroza multiplă\*

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vasculare retiniene (ex. retinopatie, pete albe și obstrucția arterei sau venei retiniene)\*

### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Evenimente tromboembolice\*

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee\*

Cu frecvență necunoscută: Hipertensiune arterială pulmonară\* (efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară)

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Prurit, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculopapulare, alopecie\*

Mai puțin frecvente: Urticarie\*

Rare: Edem Quincke (angioedem)\*, eritem polimorf\*, reacții cutanate de tipul eritemului polimorf\*, sindrom Stevens-Johnson\*

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Mialgii, artralгии

Rare: Lupus eritematos indus medicamentos\*

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Sindrom nefrotic\*, glomerulo-scleroză\* (vezi pct. 4.4)

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, simptome pseudogripale

Frecvente: Durere la locul injectării, fatigabilitate, rigiditate, febră

Mai puțin frecvente: Necroză la locul injectării, indurare la locul injectării, abces la locul injectării, infecții la locul injectării\*, transpirație abundentă \*

Rare: Celulită la locul injectării\*

Cu frecvență necunoscută: Paniculită (apărută la locul de administrare a injecției)

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii clinice sau farmacocinetice oficiale la copii sau adolescenți. Datele limitate privind siguranța sugerează faptul că profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani), la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau 44 micrograme de trei ori pe săptămână, este similar cu cel observat la adulți.

### Reacții specifice clasei de medicamente

Administrarea de interferoni s-a asociat cu apariția următoarelor manifestări: anorexie, amețeală, anxietate, aritmii, vasodilatație și palpitații, menoragie și metroragie.

În timpul tratamentului cu interferon beta se poate observa o tendință crescută de formare a auto-anticorpilor.

### Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacienții trebuie spitalizați pentru a fi ținuți sub observație și pentru a se institui tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Interferoni, codul ATC: L03AB07

Interferonii sunt un grup de glicoproteine endogene cu proprietăți imunomodulatoare, antivirale și antiproliferative.

Rebif (interferon beta-1a) are aceeași secvență de aminoacizi ca interferonul beta uman endogen. Este produs pe celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și, de aceea, este glicozilat ca o proteină naturală.

Indiferent de calea de administrare, modificări farmacodinamice accentuate sunt asociate cu administrarea de Rebif. După o doză unică, activitatea serică și intracelulară a 2'-5'-oligoadenilatsintetazei și concentrațiile plasmatiche ale beta-2 microglobulinei și neopterinei cresc în 24 ore și încep să scadă după 2 zile. Administrările subcutanată și intramusculară produc răspunsuri care pot fi în totalitate superpozabile. După administrări subcutanate repetate a 4 doze la intervale de 48 ore, aceste răspunsuri biologice rămân ridicate, fără semne de dezvoltare a toleranței.

În urma administrării de doze subcutanate de interferon beta-1a la subiecți voluntari sănătoși sunt produși markeri de răspuns biologic (de exemplu activitatea 2',5'-oligoadenilatsintetazei (OAS), neopterina și beta 2-microglobulina). Timpul până la atingerea concentrațiilor maxime în urma administrării unei singure injecții subcutanate a fost de 24 până la 48 ore pentru neopterină, beta-2-microglobulină și 2'5'OAS, 12 ore pentru MX1 și 24 ore pentru expresia genelor OAS1 și OAS2. Valori maxime similare ale concentrațiilor și timpului au fost observate pentru majoritatea acestor markeri după prima și a șasea administrare.

Se fac încă investigații asupra mecanismului exact de acțiune al Rebif în scleroza multiplă.

### Eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Rebif, cu durata de 2 ani, la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru demielinizare datorată sclerozei multiple. Pacienții înrolați în studiu prezentau cel puțin două leziuni silențioase din punct de vedere clinic la investigarea RMN cu semnal în T2, cu dimensiuni de cel puțin 3 mm, dintre care cel puțin una este ovală sau periventriculară sau infratentorială. A fost obligatorie excluderea oricărei alte afecțiuni, în afara sclerozei multiple, care ar fi putut să explice mai bine semnele și simptomele pacientului.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu orb pentru tratamentul cu Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână, sau cu Rebif 44 micrograme administrat o dată pe săptămână, sau cu placebo. Dacă s-a produs un al doilea eveniment demielinizant sugestiv clinic, confirmând diagnosticul de scleroză multiplă, pacienților li s-a administrat doza de Rebif recomandată, de

44 micrograme administrată de trei ori pe săptămână în regim deschis, în timp ce s-a menținut regimul orb conform randomizării inițiale.

Rezultatele acestui studiu privind eficacitatea Rebif 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână comparativ cu placebo sunt următoarele:

Parametrii statistici	Tratament		Tratament comparativ Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână față de placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg de trei ori pe săptămână (n=171)	Reducerea riscului	Risc relativ proporțional Cox [ÎI95%]	Valoarea p la testul log-rank
<b>Conversia McDonald (2005)</b>					
Numărul de evenimente	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimarea Kaplan-Meier (KM)	85,8%	62,5%			
<b>Conversia sclerozei multiple definite clinic (SMCD)</b>					
Numărul de evenimente	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimarea Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
<b>Numărul mediu de leziuni active, unice, combinate (AUC) per subiect și per examinare în timpul perioadei dublu orb</b>					
Mediile celor mai mici pătrate (ES)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
ÎI: interval de încredere * Raportul mediilor celor mai mici pătrate [ÎI 95%]					

În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, cu toate că o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiperintense în semnal T2 la investigația inițială și cel puțin o nouă leziune în semnal T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o investigație de urmărire, efectuată la cel puțin 1 lună de la investigația inițială. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

#### Scleroză multiplă recurent-remisivă

Siguranța și eficacitatea Rebif s-a evaluat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pentru doze cuprinse între 11 și 44 micrograme (3-12 milioane UI), administrate subcutanat de trei ori pe săptămână. Pentru doza aprobată, s-a demonstrat că Rebif 22 micrograme scade incidența (cu aproximativ 30% pentru o perioadă de 2 ani) și severitatea recăderilor clinice la pacienții cu cel puțin 2 exacerbări în ultimii 2 ani și cu un scor EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0-5,0 la inițierea tratamentului. Procentul de pacienți cu invaliditate progresivă, definită prin creșterea cu cel puțin 1 punct pe EDSS, confirmată după trei luni, s-a redus de la 39% (placebo) la 30% (Rebif 22 micrograme). După 4 ani, reducerea ratei medii de exacerbare a fost de 22% la pacienții tratați cu Rebif 22 micrograme și de 29% la pacienții tratați cu Rebif 44 micrograme, în comparație cu un grup de pacienți tratați cu placebo timp de 2 ani și apoi cu Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme timp de 2 ani.

#### Scleroză multiplă progresivă secundară

Într-un studiu efectuat timp de 3 ani la pacienți cu scleroză multiplă progresivă secundară (EDSS 3-6,5) cu evidențierea progresiei clinice în ultimii doi ani și care nu au prezentat recăderi în ultimele 8 săptămâni, Rebif nu a avut niciun efect asupra evoluției invalidității, însă rata recăderilor s-a redus cu aproximativ 30%. Pacienții au fost grupați în două subgrupuri (cei cu și cei fără recurență pe o

perioadă de 2 ani înainte de începerea studiului) și nu s-a observat niciun efect asupra invalidității la pacienții fără recurență, dar la pacienții cu recăderi, procentul de progresie a invalidității, la sfârșitul studiului, a scăzut de la 70% (placebo) la 57% (asociere de Rebif 22 micrograme și 44 micrograme). Aceste rezultate obținute de la un subgrup de pacienți, ulterior, trebuie interpretate cu precauție.

### Scleroză multiplă progresivă primară

Rebif nu a fost încă investigat la pacienți cu scleroză multiplă progresivă primară și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, interferon beta-1a prezintă o scădere multi-exponențială bruscă a concentrațiilor plasmatice, proporțională cu doza. Administrarea subcutanată și intramusculară de Rebif determină expuneri echivalente la interferon beta.

### Distribuție

În urma injectărilor subcutanate repetate de doze de 22 micrograme și 44 micrograme de Rebif, concentrațiile maxime au fost observate de obicei după 8 ore, dar acest lucru a fost foarte variabil.

### Eliminare

După administrarea repetată de doze subcutanate la voluntari sănătoși, parametrii FC principali ( $ASC_{tau}$  și  $C_{max}$ ) au crescut proporțional cu creșterea dozei, de la 22 micrograme la 44 micrograme. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent estimat este cuprins între 50 și 60 ore, ceea ce confirmă acumularea observată după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare

Interferonul beta-1a este metabolizat și eliminat în principal prin ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a studiat efectul carcinogen al Rebif.

Un studiu de toxicitate embriofetală la maimuță nu a evidențiat tulburări la nivelul funcției de reproducere. A fost raportat un risc crescut de avort în studiile la animale efectuate cu alți interferoni alfa și beta. Nu sunt disponibile informații privind efectul interferonului beta-1a asupra fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol

Poloxamer 188

L-metionină

Alcool benzilic

Acetat de sodiu

Acid acetic pentru ajustarea pH-ului

Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pentru pacienții care încep tratamentul cu Rebif, Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile în ambalajul de inițiere. Ambalajul conține câte 6 doze individuale a 0,2 ml de Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil și câte 6 individuale doze a 0,5 ml de Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringi de 1 ml din sticlă de tip 1 cu ac de oțel inoxidabil. Seringile sunt sigilate în stilouri injectoare (pen) de unică folosință numite RebiDose.

Acest ambalaj corespunde necesarului pacientului pentru prima lună de tratament.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă în stiloul injector (pen) preumplut este gata de administrare. Cutia conține un prospect cu instrucțiuni complete privind utilizarea și manipularea.

Pentru administrare unică. Se administrează doar soluția limpede sau opalescentă și care nu conține semne vizibile de deteriorare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/017

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 mai 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

sau

Merck Serono S.A.  
Succursale d' Aubonne  
Zone Industrielle de l'Ourietaz  
CH-1170 Aubonne  
Elveția

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 1, 3, 12 ȘI 36 SERINGI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține interferon beta-1a 22 micrograme (6 MUI).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

1 seringă preumplută.

3 seringi preumplute.

12 seringi preumplute.

36 seringi preumplute.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înainte de data de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/001 1 seringă preumplută  
EU/1/98/063/002 3 seringi preumplute  
EU/1/98/063/003 12 seringi preumplute  
EU/1/98/063/020 36 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 22

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 22 µg soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

22 micrograme (6 milioane UI)/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 1, 3, 12 ȘI 36 SERINGI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 44 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține interferon beta-1a 44 micrograme (12 MUI).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

1 seringă preumplută.

3 seringi preumplute.

12 seringi preumplute.

36 seringi preumplute.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înainte de data de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/004 1 seringă preumplută  
EU/1/98/063/005 3 seringi preumplute  
EU/1/98/063/006 12 seringi preumplute  
EU/1/98/063/021 36 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 44

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 44 µg soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

44 micrograme (12 milioane UI)/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 6 SERINGI X 8,8 MICROGRAME + 6 SERINGI X 22 MICROGRAME**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută  
Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare seringă preumplută de Rebif 8,8 micrograme (0,2 ml) conține interferon beta-1a 8,8 micrograme (2,4 MUI).

Fiecare seringă preumplută de Rebif 22 micrograme (0,5 ml) conține interferon beta-1a 22 micrograme (6 MUI).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

Ambalaj pentru inițierea tratamentului.

6 seringi preumplute de Rebif 8,8 micrograme și 6 seringi preumplute de Rebif 22 micrograme.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 8,8  
rebif 22

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 8,8 µg soluție injectabilă

interferon beta-1a

Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

8,8 micrograme (2,4 milioane UI)/0,2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 22 µg soluție injectabilă

interferon beta-1a

Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

22 micrograme (6 milioane UI)/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE SEPARATOARE DIN  
AMBALAJUL DE ÎNȚIERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

(Rândul superior)

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă

Interferon beta-1a

Administrare subcutanată

BRAILLE: rebif 8,8

(Rândul inferior)

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă

Interferon beta-1a

Administrare subcutanată

BRAILLE: rebif 22

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

(Rândul superior)

6 seringi preumplute de Rebif 8,8 micrograme

(Rândul inferior)

6 seringi preumplute de Rebif 22 micrograme

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 4 ȘI 12 CARTUȘE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 22 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în cartuș

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare cartuș conține interferon beta-1a 66 micrograme (18 MUI) în 1,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

4 cartușe

12 cartușe

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrarea de doze multiple.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După administrarea primei injecții: a se utiliza în termen de 28 zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dispozitivul conținând un cartuș cu Rebif trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare al dispozitivului, la frigider (2°C - 8°C). Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 22/0,5

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI CARTUȘ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Rebif 22 µg/0,5 ml soluție injectabilă

interferon beta-1a

Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

66 micrograme (18 milioane UI)/1,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 4 ȘI 12 CARTUȘE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 44 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în cartuș

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare cartuș conține interferon beta-1a 132 micrograme (36 MUI) în 1,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

4 cartușe

12 cartușe

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrarea de doze multiple.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După administrarea primei injecții: a se utiliza în termen de 28 zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dispozitivul conținând un cartuș cu Rebif trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare al dispozitivului, la frigider (2°C - 8°C). Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 44/0,5

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI CARTUȘ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Rebif 44 µg/0,5 ml soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

132 micrograme (36 milioane UI)/1,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 2 CARTUȘE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 8,8 micrograme/0,1 ml soluție injectabilă în cartuș  
Rebif 22 micrograme/0,25 ml soluție injectabilă în cartuș

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare cartuș conține interferon beta-1a 132 micrograme (36 MUI) în 1,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

Ambalaj pentru inițierea tratamentului.  
2 cartușe

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrarea de doze multiple.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După administrarea primei injecții: a se utiliza în termen de 28 zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dispozitivul conținând un cartuș cu Rebif trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare al dispozitivului, la frigider (2°C - 8°C). Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/010

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
CARTUȘ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 8,8 μg/0,1 ml  
Rebif 22 μg/0,25 ml  
Soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

132 micrograme (36 milioane UI)/1,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 1, 3 ȘI 12 STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a 22 micrograme (6 MUI) în 0,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

1 stilou injector (pen) preumplut. RebiDose.

3 stilouri injectoare (pen) preumplute. RebiDose.

12 stilouri injectoare (pen) preumplute. RebiDose.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/011 1 stilou injector (pen) preumplut.  
EU/1/98/063/012 3 stilouri injectoare (pen) preumplute.  
EU/1/98/063/013 12 stilouri injectoare (pen) preumplute.

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 22

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

22 micrograme (6 milioane UI)/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 1, 3 ȘI 12 STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 44 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a 44 micrograme (12 MUI) în 0,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

1 stilou injector (pen) preumplut. RebiDose.

3 stilouri injectoare (pen) preumplute. RebiDose.

12 stilouri injectoare (pen) preumplute. RebiDose.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/014 1 stilou injector (pen) preumplut.  
EU/1/98/063/015 3 stilouri injectoare (pen) preumplute.  
EU/1/98/063/016 12 stilouri injectoare (pen) preumplute.

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 44

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 44 micrograme soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

44 micrograme (12 milioane UI)/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU 6 STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE X 8,8 MICROGRAME +  
6 STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE X 22 MICROGRAME**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

interferon beta-1a

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Compoziție: Fiecare stilou injector (pen) preumplut de Rebif 8,8 micrograme conține interferon beta-1a 8,8 micrograme (2,4 MUI) în 0,2 ml soluție.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de Rebif 22 micrograme conține interferon beta-1a 22 micrograme (6 MUI) în 0,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

Ambalaj pentru inițierea tratamentului.

6 stilouri injectoare (pen) preumplute de 8,8 micrograme și 6 stilouri injectoare (pen) preumplute de 22 micrograme. RebiDose.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pacientul poate păstra Rebif la temperaturi de până la 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/063/017

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rebif 8,8

rebif 22

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

8,8 micrograme (2,4 milioane UI)/0,2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă

interferon beta-1a  
Utilizare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

22 micrograme (6 milioane UI)/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Merck Europe B.V.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE SEPARATOARE DIN  
AMBALAJUL DE ÎNȚIERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

(Rândul superior)

Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Interferon beta-1a

Administrare subcutanată

BRAILLE: rebif 8,8

(Rândul inferior)

Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Interferon beta-1a

Administrare subcutanată

BRAILLE: rebif 22

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

(Rândul superior)

6 stilouri injectoare (pen) preumplute

RebiDose

(Rândul inferior)

6 stilouri injectoare (pen) preumplute

RebiDose

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută interferon beta-1a

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați sfatul dat la pct. „Cum să utilizați Rebif” pentru a reduce riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.

- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 2,5 mg pe doză. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

## **3. Cum să utilizați Rebif**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Doza

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână. Medicul dumneavoastră v-a prescris o doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână. Această doză mai redusă este recomandată pacienților care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat, de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

## Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

## Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

## Mod de administrare

Rebif este destinat administrării subcutanate (sub piele).

Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza seringile Rebif pentru a administra medicamentul acasă. Poate fi administrat și cu un autoinjector adecvat.

## Pentru administrarea Rebif, vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni:

Acest medicament este destinat pentru administrare unică.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi sau opalescente fără semne vizibile de deteriorare.

## Cum să injectați Rebif

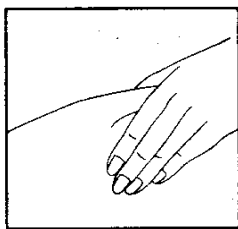


- Alegeți un loc pentru injecție. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injecție (acestea includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului). Țineți seringă ca pe un creion sau lance. Se recomandă să țineți evidența și să alternați locurile de injecție, astfel încât să nu injectați prea frecvent într-un loc, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul de administrare a injecției.

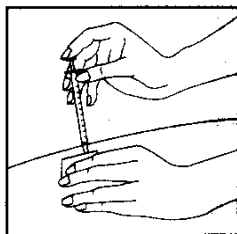
NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți seringă de Rebif din blister prin desprinderea foliei de plastic.
- Înainte de administrarea injecțiilor utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.





- Strângeți ușor cu mâna pielea la locul injectării (se ridică puțin în sus).
- Menținând încheietura pumnului pe piele lângă locul injectării, introduceți acul în unghi drept în piele, cu o mișcare rapidă și sigură.



- Injectați medicamentul printr-o apăsare lentă, continuă (se împinge pistonul până la capăt, până se golește seringă).
- Aplicați un tampon pe locul injectării. Scoateți acul din piele.

- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- Înlăturați toate obiectele utilizate: imediat ce ați terminat injectarea, aruncați seringă într-un recipient adecvat.

#### **Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie**

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să utilizați Rebif**

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratament. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea.  
Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*.  
Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp.  
Distrugearea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane).  
Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării.  
Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.
- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special.  
Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).
- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM (frecvență necunoscută)**: Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombocitară trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic). Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febră, scădere în greutate și oboseală. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.
- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.

- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca pehea să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare seringă conține interferon beta-1a 22 micrograme, echivalentul a 6 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Rebif este disponibil sub formă de soluție injectabilă într-o seringă preumplută cu un ac fixat pentru autoadministrare. Soluția de Rebif are aspect limpede până la opalescent. Seringa preumplută este gata de utilizare și conține 0,5 ml soluție.

Rebif este disponibil în cutii cu 1, 3, 12 și 36 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rebif 44 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută interferon beta-1a

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității. De asemenea, administrarea sa este aprobată la pacienții care au prezentat un eveniment clinic unic care este, probabil, primul semn de scleroză multiplă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați sfatul dat la pct. „Cum să utilizați Rebif ” pentru a reduce riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.
- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 2,5 mg pe doză. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### Doza

*Pacienți care au prezentat un eveniment clinic unic*

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

*Pacienți cu scleroză multiplă*

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

O doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână, este recomandată pacienților care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat, de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### Mod de administrare

Rebif este destinat administrării subcutanate (sub piele).

Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza seringile Rebif pentru a administra medicamentul acasă. Poate fi administrat și cu un autoinjector adecvat.

#### Pentru administrarea Rebif, vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni:

Acest medicament este destinat pentru administrare unică.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi sau opalescente fără semne vizibile de deteriorare.

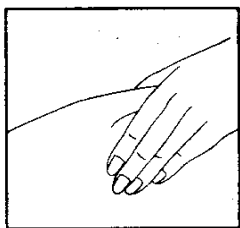
#### Cum să injectați Rebif



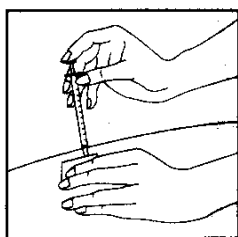
- Alegeți un loc pentru injectare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (acestea includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului). Țineți seringă ca pe un creion sau lance. Se recomandă să țineți evidența și să alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea frecvent într-un loc, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul de administrare a injecției.  
NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.



- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți seringă de Rebif din blister prin desprinderea foliei de plastic.
- Înainte de administrarea injecțiilor utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.



- Strângeți ușor cu mâna pielea la locul injectării (se ridică puțin în sus).
- Menținând încheietura pumnului pe piele lângă locul injectării, introduceți acul în unghi drept în piele, cu o mișcare rapidă și sigură.



- Injectați medicamentul printr-o apăsare lentă, continuă (se împinge pistonul până la capăt, până se golește seringă).
- Aplicați un tampon pe locul injectării. Scoateți acul din piele.

- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- Înlăturați toate obiectele utilizate: imediat ce ați terminat injectarea, aruncați seringă într-un recipient adecvat.

#### **Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie**

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să utilizați Rebif**

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței,

buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratament. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea.  
Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*.  
Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp.  
Distrugearea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane).  
Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării.  
Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.
- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special.  
Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).
- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic). Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febră, scădere în greutate și oboseală. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.
- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale

pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.

- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare seringă conține interferon beta-1a 44 micrograme, echivalentul a 12 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Rebif este disponibil sub formă de soluție injectabilă într-o seringă preumplută cu un ac fixat pentru autoadministrare. Soluția de Rebif are aspect limpede până la opalescent. Seringa preumplută este gata de utilizare și conține 0,5 ml soluție.

Rebif este disponibil în cutii cu 1, 3, 12 și 36 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

**Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută**

**Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută**

interferon beta-1a

Ambalaj pentru inițierea tratamentului

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității. De asemenea, administrarea sa este aprobată la pacienții care au prezentat un eveniment clinic unic care este, probabil, primul semn de scleroză multiplă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați sfatul dat la pct. „Cum să utilizați Rebif” pentru a reduce riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea

tesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.
- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 1 mg pe doza de 0,2 ml și alcool benzilic 2,5 mg. pe doza de 0,5 ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### **Inițierea tratamentului**

Tratamentul este inițiat prin creșterea progresivă a dozei (așa-numita „ajustare a dozei”) pe o perioadă de 4 săptămâni; pentru a reduce unele reacții adverse, se recomandă ca:

- În prima și a doua săptămână, Rebif 8,8 micrograme să se injecteze de trei ori pe săptămână.
- În a treia și a patra săptămână, Rebif 22 micrograme să se injecteze de trei ori pe săptămână.

Începând cu săptămâna a cincea, după încheierea perioadei de inițiere a tratamentului, veți urma schema uzuală de administrare prescrisă de medicul dumneavoastră.

#### **Doza**

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

O doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână este recomandată pacienților cu scleroză multiplă care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat, de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### **Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)**

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### **Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)**

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **Mod de administrare**

Rebif este destinat administrării subcutanate (sub piele).

Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza seringile Rebif pentru a administra medicamentul acasă. Poate fi administrat și cu un autoinjector adecvat.

#### **Pentru administrarea Rebif, vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni:**

Acest medicament este destinat pentru administrare unică.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi sau opalescente fără semne vizibile de deteriorare.

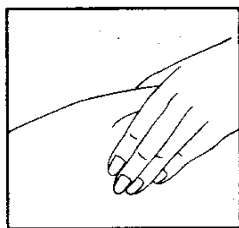


## Cum să injectați Rebif

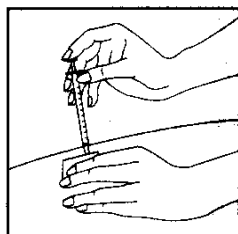


- Alegeți un loc pentru injectare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (acestea includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului). Țineți seringă ca pe un creion sau lance. Se recomandă să țineți evidența și să alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea frecvent într-un loc, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul de administrare a injectiei.  
NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți seringă de Rebif din blister prin desprinderea foliei de plastic.
- Înainte de administrarea injecțiilor utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.



- Strângeți ușor cu mâna pielea la locul injectării (se ridică puțin în sus).
- Menținând încheietura pumnului pe piele lângă locul injectării, introduceți acul în unghi drept în piele, cu o mișcare rapidă și sigură.



- Injectați medicamentul printr-o apăsare lentă, continuă (se împinge pistonul până la capăt, până se golește seringă).
- Aplicați un tampon pe locul injectării. Scoateți acul din piele.

- Masați cu blândețe locul injectiei cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- Înlăturați toate obiectele utilizate: imediat ce ați terminat injectarea, aruncați seringă într-un recipient adecvat.

### **Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie**

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Rebif**

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupei tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratament. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea. Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*. Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp. Distrugerea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane). Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării. Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.
- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special. Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări

inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).

- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic). Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febră, scădere în greutate și oboseală. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.

- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.  
Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:
  - urină spumoasă
  - oboseală
  - umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.
 Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a.
  - Fiecare seringă de 8,8 micrograme conține interferon beta-1a 8,8 micrograme (2,4 milioane UI).
  - Fiecare seringă de 22 micrograme conține interferon beta-1a 22 micrograme (6 milioane UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Rebif 8,8 micrograme este o soluție injectabilă în seringă preumplută cu un ac fixat pentru autoadministrare. Seringa preumplută este gata de administrare și conține 0,2 ml soluție.

Rebif 22 micrograme este o soluție injectabilă în seringă preumplută cu un ac fixat pentru autoadministrare. Seringa preumplută este gata de administrare și conține 0,5 ml soluție.

Soluția de Rebif are aspect limpede până la opalescent.

Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile în ambalajul de inițiere, conceput astfel pentru primele 4 săptămâni de tratament, timp în care se recomandă creșterea treptată a dozei.

Un ambalaj de inițiere pentru o lună conține șase seringi preumplute de Rebif 8,8 micrograme și șase seringi preumplute de Rebif 22 micrograme.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rebif 22 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în cartuș interferon beta-1a

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați sfatul dat la pct. „Cum să utilizați Rebif” pentru a reduce riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.

- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 2,5 mg pe doză. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Acest medicament este destinat administrării de doze multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### **Doza**

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână. Medicul dumneavoastră v-a prescris o doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână. Această doză mai redusă este recomandată pacienților care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### **Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)**

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### **Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)**

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **Mod de administrare**

- Rebif este destinat administrării subcutanate (sub piele).
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza cartușele cu Rebif prin intermediul dispozitivului dumneavoastră pentru a administra medicamentul acasă.
- Cartușul trebuie utilizat cu dispozitivul injector electronic RebiSmart.
- Dispozitivul dumneavoastră este furnizat împreună cu instrucțiuni complete de utilizare. Vă recomandăm să le urmați cu atenție.
- Mai jos sunt prezentate scurte instrucțiuni privind modul de utilizare a cartușelor Rebif.

#### *Înainte de a începe*

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți cartușul de Rebif din blister prin desprinderea foliei de plastic.
- Verificați ca (după scoaterea din frigider) cartușul să nu fie congelat accidental în cutie sau în interiorul dispozitivului. Trebuie utilizată numai o soluție limpede până la opalescentă, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare.
- Pentru a introduce cartușul în dispozitiv și pentru a administra injecția, urmați instrucțiunile din manualul cu instrucțiuni (Instrucțiuni de folosire) furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră.



### Unde să injectați Rebif



- Alegeți un loc pentru injectare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (acestea includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului). Țineți seringă ca pe un creion sau lance. Se recomandă să țineți evidența și să alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea frecvent într-un loc, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul de administrare a injecției.  
NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.
- Înainte de administrarea injecțiilor utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.

### Cum să injectați Rebif

- Medicul dumneavoastră vă va spune cum să alegeți doza corectă de 22 micrograme. Vă rugăm să citiți de asemenea instrucțiunile din manualul furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră (RebiSmart).

#### RebiSmart



- Vă rugăm să vă asigurați că doza afișată pe ecranul dispozitivului corespunde cu doza de 22 micrograme prescrisă, înainte de a administra injecția.
- Amplasați RebiSmart la un unghi drept (90°) față de piele.
- Apăsăți butonul de injectare. În timpul injectării, butonul va clipi cu o lumină verde.
- Așteptați până când lumina verde nu mai clipește. Aceasta vă spune că administrarea injecției s-a încheiat.
- Îndepărtați RebiSmart de la locul de administrare a injecției.

### După efectuarea injecției Rebif cu RebiSmart

- Scoateți și aruncați acul conform manualului cu instrucțiuni furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră.
- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- Păstrați dispozitivul dumneavoastră conținând un cartuș de Rebif conform instrucțiunilor de la pct. 5 „Cum se păstrează Rebif”.

Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

### Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

### Dacă uitați să utilizați Rebif

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratamentul. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea.  
Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*.  
Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp.  
Distrugearea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane).  
Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării.  
Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.

- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special.  
Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).
- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic. Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție

tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febra, scăderea în greutate și oboseala. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.

- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

După prima administrare a injecției: a se utiliza în termen de 28 zile.

Dispozitivul autoinjector (RebiSmart), conținând un cartuș cu Rebif, trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare a dispozitivului, la frigider (2°C - 8°C). În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară și incoloră sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare cartuș conține interferon beta-1a 66 micrograme, echivalentul a 18 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Cartuș preumplut (din sticlă de tip 1), cu dop cu piston (din cauciuc) și un capac fără filet (din aluminiu și cauciuc halobutilic) conținând 1,5 ml soluție injectabilă. Dimensiunea cutiei: 4 sau 12 cartușe. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cartușul trebuie utilizat cu dispozitivul electronic injector RebiSmart. Dispozitivul este furnizat separat.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rebif 44 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în cartuș interferon beta-1a

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității. De asemenea, administrarea sa este aprobată la pacienții care au prezentat un eveniment clinic unic care este, probabil, primul semn de scleroză multiplă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați sfatul dat la pct. „Cum să utilizați Rebif” pentru a reduce riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.
- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 2,5 mg pe doză. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Acest medicament este destinat administrării de doze multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### **Doza**

*Pacienți care au prezentat un eveniment clinic unic*

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

*Pacienți cu scleroză multiplă*

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

O doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână, este recomandată pacienților care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### **Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)**

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### **Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)**

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **Mod de administrare**

- Rebif este destinat administrării subcutanate (sub piele).
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza cartușele cu Rebif prin intermediul dispozitivului dumneavoastră pentru a administra medicamentul acasă.
- Cartușul trebuie utilizat cu dispozitivul injector electronic RebiSmart.
- Dispozitivul dumneavoastră este furnizat împreună cu instrucțiuni complete de utilizare. Vă recomandăm să le urmați cu atenție.
- Mai jos sunt prezentate scurte instrucțiuni privind modul de utilizare a cartușelor Rebif.

#### *Înainte de a începe*

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți cartușul de Rebif din blister prin desprinderea foliei de plastic.
- Verificați ca (după scoaterea din frigider) cartușul să nu fie congelat accidental în cutie sau în interiorul dispozitivului. Trebuie utilizată numai o soluție limpede până la opalescentă, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare.
- Pentru a introduce cartușul în dispozitiv și pentru a administra injecția, urmați instrucțiunile din manualul cu instrucțiuni (Instrucțiuni de folosire) furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră.



### Unde să injectați Rebif



- Alegeți un loc pentru injectare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (acestea includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului). Țineți seringă ca pe un creion sau lance. Se recomandă să țineți evidența și să alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea frecvent într-un loc, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul de administrare a injecției.  
NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.
- Înainte de administrarea injecțiilor utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.

### Cum să injectați Rebif

- Medicul dumneavoastră vă va spune cum să alegeți doza corectă de 44 micrograme. Vă rugăm să citiți de asemenea instrucțiunile din manualul furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră (RebiSmart).

#### RebiSmart



- Vă rugăm să vă asigurați că doza afișată pe ecranul dispozitivului corespunde cu doza de 44 micrograme prescrisă, înainte de a administra injecția.
- Amplasați RebiSmart la un unghi drept (90°) față de piele.
- Apăsăți butonul de injectare. În timpul injectării, butonul va clipi cu o lumină verde.
- Așteptați până când lumina verde nu mai clipește. Aceasta vă spune că administrarea injecției s-a încheiat.
- Îndepărtați RebiSmart de la locul de administrare a injecției.

### După efectuarea injecției Rebif cu RebiSmart

- Scoateți și aruncați acul conform manualului cu instrucțiuni furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră.
- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- Păstrați dispozitivul dumneavoastră conținând un cartuș de Rebif conform instrucțiunilor de la pct. 5 „Cum se păstrează Rebif”.

Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

### Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

### Dacă uitați să utilizați Rebif

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratamentul. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea.  
Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*.  
Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp.  
Distrugearea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane).  
Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării.  
Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.

- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special.  
Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).
- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic. Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețelă sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție

tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febra, scăderea în greutate și oboseala. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.

- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

După prima administrare a injecției: a se utiliza în termen de 28 zile.

Dispozitivul autoinjector (RebiSmart), conținând un cartuș cu Rebif, trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare a dispozitivului, la frigider (2°C - 8°C). În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară și incoloră sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare cartuș conține interferon beta-1a 132 micrograme, echivalentul a 36 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Cartuș preumplut (din sticlă de tip 1), cu dop cu piston (din cauciuc) și un capac fără filet (din aluminiu și cauciuc halobutilic) conținând 1,5 ml soluție injectabilă. Dimensiunea cutiei: 4 sau 12 cartușe. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cartușul trebuie utilizat cu dispozitivul electronic injector RebiSmart. Dispozitivul este furnizat separat.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Rebif 8,8 micrograme/0,1 ml soluție injectabilă în cartuș**  
**Rebif 22 micrograme/0,25 ml soluție injectabilă în cartuș**  
interferon beta-1a  
Ambalaj pentru inițierea tratamentului

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității. De asemenea, administrarea sa este aprobată la pacienții care au prezentat un eveniment clinic unic care este, probabil, primul semn de scleroză multiplă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați sfatul dat la pct. „Cum să utilizați Rebif” pentru a reduce riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea

tesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.
- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 0,5 mg pe doza de 0,1 ml și alcool benzilic 1,25 mg pe doza de 0,25 ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Acest medicament este destinat administrării de doze multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### **Inițierea tratamentului**

Tratamentul este inițiat printr-o creștere progresivă a dozei (așa-numita „ajustare a dozei”) pe o perioadă de 4 săptămâni, făcută cu scopul de a reduce unele dintre reacțiile adverse, se recomandă ca:

- în prima și a doua săptămână, Rebif 8,8 micrograme va fi injectat de trei ori pe săptămână.
- în a treia și a patra săptămână, Rebif 22 micrograme va fi injectat de trei ori pe săptămână.

Începând cu săptămâna a cincea, după încheierea perioadei de inițiere a tratamentului, veți urma schema uzuală de administrare prescrisă de medicul dumneavoastră.

#### **Doza**

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

O doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână este recomandată pacienților cu scleroză multiplă care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### **Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)**

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### **Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)**

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **Mod de administrare**

- Rebif este destinat administrării subcutanate (sub piele).
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza cartușele cu Rebif prin intermediul dispozitivului dumneavoastră pentru a administra medicamentul acasă.
- Ambalajul de inițiere conține două cartușe identice de Rebif și puteți iniția tratamentul cu oricare dintre cele două cartușe.
- Cartușul trebuie utilizat cu dispozitivul injector electronic RebiSmart.
- Dispozitivul dumneavoastră este furnizat împreună cu instrucțiuni complete de utilizare. Vă recomandăm să le urmați cu atenție.
- Mai jos sunt prezentate scurte instrucțiuni privind modul de utilizare a cartușelor Rebif.

#### *Înainte de a începe*

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți cartușul de Rebif din blister prin desprinderea foliei de plastic.
- Verificați ca (după scoaterea din frigider) cartușul să nu fie congelat accidental în cutie sau în interiorul dispozitivului. Trebuie utilizată numai o soluție limpede până la opalescentă, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare.



- Pentru a introduce cartușul în dispozitiv și pentru a administra injecția, urmați instrucțiunile din manualul cu instrucțiuni (Instrucțiuni de folosire) furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră.

### Unde să injectați Rebif



- Alegeți un loc pentru injectare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (acestea includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului). Țineți seringă ca pe un creion sau lance. Se recomandă să țineți evidența și să alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea frecvent într-un loc, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul de administrare a injecției.  
NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.
- Înainte de administrarea injecțiilor utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.

### Cum să injectați Rebif

- Medicul dumneavoastră vă va spune cum să alegeți doza corectă. Vă rugăm să citiți de asemenea instrucțiunile din manualul furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră (RebiSmart).

#### RebiSmart



- RebiSmart este programat pentru a vă ghida prin întregul proces de inițiere a tratamentului și va crește automat doza în timpul perioadei de inițiere. De asemenea, vă va instrui când este necesar să schimbați cartușul.
- Va trebui să selectați doza prescrisă de medicul dumneavoastră cu ajutorul meniului dispozitivului RebiSmart, pentru a asigura o înregistrare corectă a dozei.
- Pentru a activa meniul „inițiere/titrare” trebuie să selectați mai întâi 44 micrograme și apoi „inițiere/titrare”, apăsați „modificare”, selectați „on”, apăsați „ok” și confirmați „inițiere/titrare activată” („titration on”) apăsând „ok”.
- Dispozitivul va asigura ca:
  - în prima și a doua săptămână, Rebif 8,8 micrograme este injectat de trei ori pe săptămână.
  - în a treia și a patra săptămână, Rebif 22 micrograme este injectat de trei ori pe săptămână.
  - începând cu săptămâna a cincea, RebiSmart va trece automat la schema uzuală de dozaj.
- Amplasați RebiSmart la un unghi drept (90°) față de piele.
- Apăsați butonul de injectare. În timpul injectării, butonul va clipi cu o lumină verde.
- Așteptați până când lumina verde nu mai clipește. Aceasta vă spune că administrarea injecției s-a încheiat.
- Îndepărtați RebiSmart de la locul de administrare a injecției.

### După efectuarea injecției Rebif cu RebiSmart

- Scoateți și aruncați acul conform manualului cu instrucțiuni furnizat împreună cu dispozitivul dumneavoastră.
- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- Păstrați dispozitivul dumneavoastră conținând un cartuș de Rebif conform instrucțiunilor de la pct. 5 „Cum se păstrează Rebif”.

Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

#### **Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie**

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să utilizați Rebif**

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratamentul. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea.  
Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.

- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*. Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp. Distrugerea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane). Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării. Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.
- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special. Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).
- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic. Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febra, scăderea în greutate și oboseala. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.
- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca pielea să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

După prima administrare a injecției: a se utiliza în termen de 28 zile.

Dispozitivul autoinjector (RebiSmart), conținând un cartuș cu Rebif, trebuie păstrat în ambalajul pentru păstrare a dispozitivului, la frigider (2°C - 8°C). În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară și incoloră sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare cartuș conține interferon beta-1a 132 micrograme, echivalentul a 36 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Cartuș preumplut (din sticlă de tip 1), cu dop cu piston (din cauciuc) și un capac fără filet (din aluminiu și cauciuc halobutilic) conținând 1,5 ml soluție injectabilă. Dimensiunea cutiei: 2 cartușe.

Cartușul trebuie utilizat cu dispozitivul electronic injector RebiSmart. Dispozitivul este furnizat separat.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut interferon beta-1a

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați „Instrucțiunile de utilizare pentru RebiDose” furnizate într-o broșură separată, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.

- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 2,5 mg pe doză. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### Doza

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână. Medicul dumneavoastră v-a prescris o doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână. Această doză mai redusă este recomandată pacienților care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### Mod de administrare

- Rebif se administrează prin injecție sub piele (subcutanat) utilizând un stilou injector (pen) preumplut numit „RebiDose”.
- Folosiți fiecare RebiDose numai o singură dată.
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza stilourile injectoare (pen) preumplute Rebif pentru a administra medicamentul acasă.
- Atunci când faceți aceasta, vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați „Instrucțiunile de utilizare pentru RebiDose” furnizate separat în broșură.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi sau opalescente fără semne vizibile de deteriorare.

#### Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

#### Dacă uitați să utilizați Rebif

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Dacă încetați să utilizați Rebif

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.



#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratamentul. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea. Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*. Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp. Distrugerea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane). Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării. Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.
- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special. Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).

- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic. Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețelă sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febra, scăderea în greutate și oboseala. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.
- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a 22 micrograme, echivalentul a 6 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Rebif este disponibil sub formă de soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru autoadministrare. Soluția de Rebif are aspect limpede până la opalescent. Stiloul injector (pen) preumplut este gata de utilizare și conține 0,5 ml soluție.

Rebif este disponibil în cutii cu 1, 3 și 12 stilouri injectoare (pen) preumplute (RebiDose). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de utilizare pentru RebiDose

### CUM SĂ UTILIZAȚI STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT CU REBIF (RebiDose)

- Această secțiune vă spune cum să utilizați RebiDose.
- Rebif se administrează prin injectare sub piele (subcutanat).
- Folosiți fiecare RebiDose numai o singură dată.
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza RebiDose pentru a administra medicamentul acasă. Dacă aveți întrebări privind modul de injectare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru asistență.
- **Citiți cu atenție toate instrucțiunile următoare înainte de a utiliza RebiDose.**

### Echipament

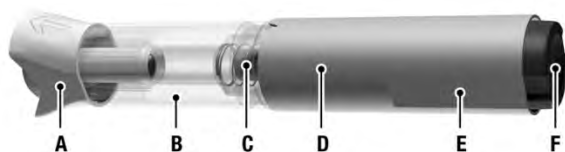
---

Pentru a vă administra o injecție, aveți nevoie de:

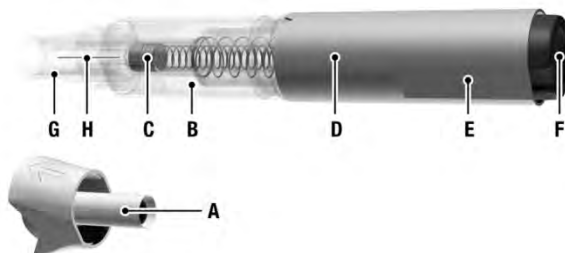
- Un RebiDose nou și
- Tampoane cu alcool sau un articol similar
- Un tampon uscat de vată sau tifon

Mai jos se află o imagine care vă arată modul de prezentare a RebiDose.

Înainte de administrarea injecției



După administrarea injecției



- A. Capac fără filet
- B. Fereastră transparentă
- C. Piston
- D. Etichetă
- E. Corp principal
- F. Buton
- G. Dispozitiv de siguranță
- H. Ac

### Înainte de a începe

---

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți RebiDose din blister prin desprinderea foliei de plastic.

- Verificați aspectul Rebif prin fereastra transparentă. Acesta trebuie să fie limpede sau opalescent, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare. Dacă există particule sau alte semne vizibile de deteriorare, nu îl utilizați și contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru asistență.
- Verificați data de expirare de pe eticheta RebiDose sau de pe cutie (indicată prin „EXP”). Nu utilizați RebiDose dacă data de expirare este depășită.

### Unde se injectează RebiDose



- Alegeți un loc pentru administrare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (locurile favorabile includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului).
- Țineți evidența și alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea des într-un loc. Faceți aceasta pentru a reduce la minimum riscul de lezare a pielii (necroză).
- NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.

### Cum să injectați RebiDose

- **Nu** scoateți capacul fără filet înainte de a fi pregătit să administrați injecția.
- Înainte de administrarea injecției utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.



- Țineți RebiDose de corpul principal și utilizați cealaltă mână pentru a scoate capacul fără filet.
- Țineți RebiDose la un unghi corect (90 grade) pe locul de injectare. Împingeți stiloul injector (pen) pe piele până când simțiți rezistență. Prin această acțiune, butonul se deblochează.



- Aplicați suficientă presiune pe piele și apăsați butonul cu degetul mare. Veți auzi un sunet care indică începerea injecției iar pistonul va începe să se miște. Țineți RebiDose apăsat pe piele timp de cel puțin 10 secunde, pentru a vă injecta întreaga cantitate de medicament. Nu este necesar să țineți butonul apăsat cu degetul mare după ce injectarea a început.



- Îndepărtați RebiDose de la locul de injectare. Dispozitivul de siguranță înconjoară automat acul și se blochează pentru a vă proteja de ac.

### După administrarea injecției



- Priviți prin fereastra transparentă, pentru a vă asigura că pistonul s-a deplasat în partea inferioară, după cum se arată în imagine.
- Verificați vizual dacă nu a rămas lichid. Dacă a rămas lichid, înseamnă că nu a fost injectată toată cantitatea de medicament și trebuie să vă adresați medicului sau asistentei pentru asistență.

- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- **Nu** puneți capacul fără filet al acului la loc pe un RebiDose folosit. Procedați așa pentru că acul este acum acoperit de dispozitivul de siguranță. **Nu vă introduceți degetele în dispozitivul de siguranță.**
- RebiDose este pentru utilizare unică și nu trebuie **niciodată** refolosit.
- Odată ce ați terminat injectarea, aruncați imediat RebiDose. Întrebați farmacistul cum să aruncați în condiții de siguranță RebiDose.

Dacă aveți orice alte întrebări, vă rugăm să vă întrebați medicul, asistenta sau farmacistul.

**Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rebif 44 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut interferon beta-1a

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității. De asemenea, administrarea sa este aprobată la pacienții care au prezentat un eveniment clinic unic care este, probabil, primul semn de scleroză multiplă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați „Instrucțiunile de utilizare pentru RebiDose” furnizate într-o broșură separată, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.



- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.
- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 2,5 mg pe doză. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### Doza

*Pacienți care au prezentat un eveniment clinic unic*

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

*Pacienți cu scleroză multiplă*

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

O doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână, este recomandată pacienților care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### Mod de administrare

- Rebif se administrează prin injecție sub piele (subcutanat) utilizând un stilou injector (pen) preumplut numit „RebiDose”.
- Folosiți fiecare RebiDose numai o singură dată.
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza stilourile injectoare (pen) preumplute Rebif pentru a administra medicamentul acasă.
- Atunci când faceți aceasta, vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați „Instrucțiunile de utilizare pentru RebiDose” furnizate separat în broșură.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi sau opalescente fără semne vizibile de deteriorare.

#### Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

#### Dacă uitați să utilizați Rebif

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Dacă încetați să utilizați Rebif

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratamentul. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea. Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*. Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp. Distrugerea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane). Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării. Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.
- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special. Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care

sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).

- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic. Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febra, scăderea în greutate și oboseala. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.

- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.  
Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:
  - urină spumoasă
  - oboseală
  - umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.
 Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține interferon beta-1a 44 micrograme, echivalentul a 12 milioane Unități Internaționale (UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Rebif este disponibil sub formă de soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru autoadministrare. Soluția de Rebif are aspect limpede până la opalescent. Stiloul injector (pen) preumplut este gata de utilizare și conține 0,5 ml soluție.

Rebif este disponibil în cutii cu 1, 3 și 12 stilouri injectoare (pen) preumplute (RebiDose). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de utilizare pentru RebiDose

### CUM SĂ UTILIZAȚI STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT CU REBIF (RebiDose)

- Această secțiune vă spune cum să utilizați RebiDose.
- Rebif se administrează prin injectare sub piele (subcutanat).
- Folosiți fiecare RebiDose numai o singură dată.
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza RebiDose pentru a administra medicamentul acasă. Dacă aveți întrebări privind modul de injectare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru asistență.
- **Citiți cu atenție toate instrucțiunile următoare înainte de a utiliza RebiDose.**

### Echipament

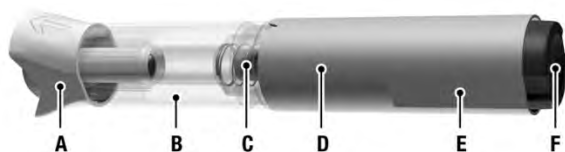
---

Pentru a vă administra o injecție, aveți nevoie de:

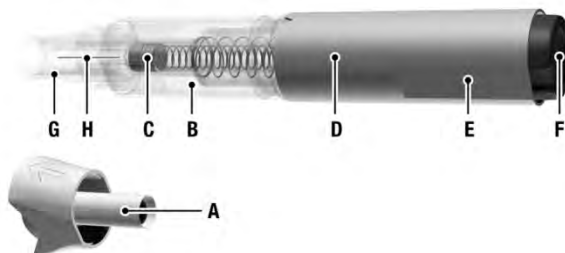
- Un RebiDose nou și
- Tampoane cu alcool sau un articol similar
- Un tampon uscat de vată sau tifon

Mai jos se află o imagine care vă arată modul de prezentare a RebiDose.

Înainte de administrarea injecției



După administrarea injecției



- A. Capac fără filet
- B. Fereastră transparentă
- C. Piston
- D. Etichetă
- E. Corp principal
- F. Buton
- G. Dispozitiv de siguranță
- H. Ac

### Înainte de a începe

---

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți RebiDose din blister prin desprinderea foliei de plastic.

- Verificați aspectul RebiDose prin fereastra transparentă. Acesta trebuie să fie limpede sau opalescent, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare. Dacă există particule sau alte semne vizibile de deteriorare, nu îl utilizați și contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru asistență.
- Verificați data de expirare de pe eticheta RebiDose sau de pe cutie (indicată prin „EXP”). Nu utilizați RebiDose dacă data de expirare este depășită.

### Unde se injectează RebiDose



- Alegeți un loc pentru administrare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (locurile favorabile includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului).
- Țineți evidența și alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea des într-un loc. Faceți aceasta pentru a reduce la minimum riscul de lezare a pielii (necroză).
- NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.

### Cum să injectați RebiDose

- **Nu** scoateți capacul fără filet înainte de a fi pregătit să administrați injecția.
- Înainte de administrarea injecției utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.



- Țineți RebiDose de corpul principal și utilizați cealaltă mână pentru a scoate capacul fără filet.
- Țineți RebiDose la un unghi corect (90 grade) pe locul de injectare. Împingeți stiloul injector (pen) pe piele până când simțiți rezistență. Prin această acțiune, butonul se deblochează.





- Aplicați suficientă presiune pe piele și apăsați butonul cu degetul mare. Veți auzi un sunet care indică începerea injecției iar pistonul va începe să se miște. Țineți RebiDose apăsat pe piele timp de cel puțin 10 secunde, pentru a vă injecta întreaga cantitate de medicament. Nu este necesar să țineți butonul apăsat cu degetul mare după ce injectarea a început.



- Îndepărtați RebiDose de la locul de injectare. Dispozitivul de siguranță înconjoară automat acul și se blochează pentru a vă proteja de ac.

### După administrarea injecției



- Priviți prin fereastra transparentă, pentru a vă asigura că pistonul s-a deplasat în partea inferioară, după cum se arată în imagine.
- Verificați vizual dacă nu a rămas lichid. Dacă a rămas lichid, înseamnă că nu a fost injectată toată cantitatea de medicament și trebuie să vă adresați medicului sau asistentei pentru asistență.

- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- **Nu** puneți capacul fără filet al acului la loc pe un RebiDose folosit. Procedați așa pentru că acul este acum acoperit de dispozitivul de siguranță. **Nu vă introduceți degetele în dispozitivul de siguranță.**
- RebiDose este pentru utilizare unică și nu trebuie **niciodată** refolosit.
- Odată ce ați terminat injecția, aruncați imediat RebiDose. Întrebați farmacistul cum să aruncați în condiții de siguranță RebiDose.

Dacă aveți orice alte întrebări, vă rugăm să vă întrebați medicul, asistenta sau farmacistul.

**Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Rebif 8,8 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**

**Rebif 22 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**

interferon beta-1a

Ambalaj pentru inițierea tratamentului

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif
3. Cum să utilizați Rebif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rebif și pentru ce se utilizează

Rebif aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de interferoni. Acestea sunt substanțe naturale care transmit mesaje între celule. Interferonii sunt produși de organism și joacă un rol esențial în sistemul imun. Prin mecanisme care nu sunt înțelese în totalitate, interferonii ajută la limitarea leziunilor sistemului nervos central asociate cu scleroza multiplă.

Rebif este o proteină solubilă de înaltă puritate, similară interferonului natural beta care este produs în corpul uman.

Rebif este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. S-a dovedit că reduce numărul și severitatea recăderilor și încetinește progresia invalidității. De asemenea, administrarea sa este aprobată la pacienții care au prezentat un eveniment clinic unic care este, probabil, primul semn de scleroză multiplă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebif

##### Nu utilizați Rebif

- dacă sunteți alergic la interferon beta natural sau recombinant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți depresie severă în prezent.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rebif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Rebif trebuie administrat numai sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Înainte de tratamentul cu Rebif, citiți cu atenție și urmați „Instrucțiunile de utilizare pentru RebiDose” furnizate într-o broșură separată, pentru a reduce la minimum riscul de necroză la

locul injectării (lezarea pielii și distrugerea țesutului) care s-a raportat la pacienții tratați cu Rebif. Dacă apar reacții locale care vă deranjează, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte de a lua Rebif, dacă aveți alergii (hipersensibilitate) la orice alte medicamente.
- În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Rebif. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice tensiunea arterială, sângele (numărul de plachete sanguine) și funcția rinichilor dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune a

- măduvei osoase,
- rinichiului,
- ficatului,
- inimii,
- tiroidei,
- sau dacă ați avut depresie,
- sau dacă aveți antecedente de crize epileptice

astfel încât medicul dumneavoastră să monitorizeze atent tratamentul dumneavoastră și orice agravare a acestor afecțiuni.

### **Rebif împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați antiepileptice sau antidepresive.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rebif poate fi utilizat în timpul alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Efectele bolii propriu-zise sau ale tratamentului acesteia pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat de acest aspect.

### **Rebif conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține alcool benzilic 1 mg pe doza de 0,2 ml și alcool benzilic 2,5 mg pe doza de 0,5 ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră sau a farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

### 3. Cum să utilizați Rebif

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### Inițierea tratamentului

Tratamentul este inițiat prin creșterea progresivă a dozei (așa-numita „ajustare a dozei”) pe o perioadă de 4 săptămâni; pentru a reduce unele reacții adverse, se recomandă ca:

- În prima și a doua săptămână, Rebif 8,8 micrograme să se injecteze de trei ori pe săptămână.
- În a treia și a patra săptămână, Rebif 22 micrograme să se injecteze de trei ori pe săptămână.

Începând cu săptămâna a cincea, după încheierea perioadei de inițiere a tratamentului, veți urma schema uzuală de administrare prescrisă de medicul dumneavoastră.

#### Doza

Doza uzuală este de 44 micrograme (12 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână.

O doză mai redusă, de 22 micrograme (6 milioane UI) administrată de trei ori pe săptămână este recomandată pacienților cu scleroză multiplă care nu pot tolera o doză mai mare.

Rebif trebuie administrat de trei ori pe săptămână și, dacă este posibil:

- în aceleași trei zile în fiecare săptămână (cel puțin 48 ore diferență între ele, de exemplu luni, miercuri, vineri)
- la aceeași oră din zi (preferabil seara).

#### Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani)

Nu au fost realizate studii clinice oficiale la copii sau adolescenți. Totuși, unele date clinice disponibile sugerează faptul că profilul de siguranță la copiii și adolescenții la care s-a administrat Rebif 22 micrograme sau Rebif 44 micrograme de trei ori pe săptămână este similar cu cel observat la adulți.

#### Utilizare la copii (cu vârsta sub 2 ani)

Rebif nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### Mod de administrare

- Rebif se administrează prin injectare sub piele (subcutanat) utilizând un stilou injector (pen) preumplut numit „RebiDose”.
- Folosiți fiecare RebiDose numai o singură dată.
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza stilourile injectoare (pen) preumplute Rebif pentru a administra medicamentul acasă.
- Atunci când faceți aceasta, vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați „Instrucțiunile de utilizare pentru RebiDose” furnizate separat în broșură.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi sau opalescente fără semne vizibile de deteriorare.

#### Dacă utilizați mai mult Rebif decât trebuie

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră.

#### Dacă uitați să utilizați Rebif

Dacă omiteți o doză, continuați cu injecția din următoarea zi a schemei de tratament. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Rebif**

Este posibil ca efectele Rebif să nu fie vizibile imediat. Prin urmare, nu trebuie întrerupt tratamentul cu Rebif, ci continuat cu regularitate pentru a se obține rezultatul dorit. Dacă nu sunteți sigur în privința beneficiilor, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Anunțați imediat medicul dumneavoastră și opriți utilizarea de Rebif dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

- **Reacție alergică severă (hipersensibilitate).** Dacă, imediat după administrarea de Rebif manifestați dificultăți de respirație neașteptate, care pot apărea asociate cu umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, urticarie, mâncărime pe toată suprafața corpului și senzație de slăbiciune sau leșin, contactați imediat medicul sau cereți asistență medicală de urgență. Aceste reacții sunt *rare* (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Informați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele posibile simptome ale unei **boli de ficat**: icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), mâncărime generalizată, pierderea apetitului însoțită de greață și vomă și apariția ușoară a vânătăilor pe piele. Problemele severe de ficat pot fi asociate cu semne suplimentare, de exemplu dificultăți de concentrare, somnolență și confuzie.
- **Depresia** este *frecventă* (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cu scleroză multiplă cărora li se administrează tratamentul. Dacă vă simțiți **deprimat sau aveți gânduri de sinucidere**, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

**Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt durerile de cap, febra, frisoanele, durerile musculare și articulare, oboseala și greața sunt *foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Aceste simptome sunt de obicei ușoare, se întâlnesc mai frecvent la începutul tratamentului și scad pe măsură ce se continuă administrarea.  
Pentru a reduce aceste simptome medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un analgezic antipiretic înainte de administrarea unei doze de Rebif și timp de 24 de ore după fiecare administrare.
- **Reacțiile la locul injectării** ce includ roșeață, umflături, modificări de culoare, inflamații, durere și fisuri la nivelul pielii sunt *foarte frecvente*.  
Apariția reacțiilor la locul injectării scade, de obicei, în timp.  
Distrugearea țesutului (necroză), abcesele și indurarea la locul injectării sunt *mai puțin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane).  
Vezi recomandările din secțiunea „Atenționări și precauții” pentru a scădea riscul de reacții la locul injectării.  
Locul injectării se poate infecta (*mai puțin frecvent*); pielea se poate umfla, sensibiliza sau întări și întreaga zonă poate deveni foarte dureroasă. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit.

- Anumite valori ale **testelor de laborator** se pot modifica. Aceste modificări în general nu sunt observate de către pacient (nu există simptome), de obicei sunt reversibile și ușoare și, cel mai frecvent, nu necesită tratament special.  
Numărul celulelor roșii din sânge, al celulelor albe din sânge sau al plachetelor poate scădea, fie individual (*foarte frecvent*), fie toate deodată (*rare*). Posibilele simptome datorate acestor schimbări pot include senzația de oboseală, scăderea rezistenței la infecții, vânătăi sau sângerări inexplicabile. Testele funcționale hepatice pot fi modificate (*foarte frecvent*). Inflamarea ficatului a fost de asemenea raportată (*mai puțin frecvent*). Dacă prezentați orice simptom care sugerează o boală hepatică, cum ar fi pierderea apetitului însoțită de alte simptome, cum sunt greață, vărsături sau icter, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi mai sus „Anunțați imediat medicul dumneavoastră...”).
- **Disfuncția tiroidiană** este *mai puțin frecventă*. Glanda tiroidă poate să funcționeze fie în exces, fie insuficient. Aceste modificări ale activității tiroidei, aproape întotdeauna nu sunt resimțite de către pacienți ca simptome, dar cu toate acestea medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de teste în caz de nevoie.
- **Pseudoexacerbarea SM** (*frecvență necunoscută*): Este posibil ca la începutul tratamentului cu Rebif să prezentați simptome asemănătoare exacerbării sclerozei multiple. De exemplu, să vă simțiți mușchii foarte încordați sau foarte slăbiți, cu limitarea mișcărilor. În unele cazuri aceste simptome sunt însoțite de febră sau simptome asemănătoare gripei descrise mai sus. Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Alte reacții adverse posibile includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insomnie (tulburări ale somnului)
- Diaree, greață, vomă
- Mâncărimi, roșeață (erupții pe piele)
- Dureri musculare sau articulare
- Oboseală, febră, tremurături
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Urticarie
- Crize convulsive
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Dificultăți de respirație
- Cheaguri de sânge cum este tromboza venoasă profundă
- Afectarea retinei (spatele ochiului) cum ar fi inflamația sau formarea de cheaguri de sânge cu afectarea consecutivă a vederii (tulburări de vedere, pierderea vederii)
- Transpirație în exces

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Tentativă de sinucidere
- Reacții cutanate grave – unele asociate cu leziuni ale mucoaselor
- Cheaguri de sânge apărute în vasele sanguine mici care vă pot afecta rinichii (purpura trombotică trombocitopenică / sindrom hemolitic uremic. Simptomele pot include tendință crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- Lupus eritematos indus medicamentos: o reacție adversă apărută la utilizarea pe termen lung a Rebif. Simptomele pot include dureri musculare, dureri și umflături articulare și erupție

tranzitorie pe piele. De asemenea, este posibil să manifestați și alte semne cum sunt febra, scăderea în greutate și oboseala. De obicei simptomele dispar într-un interval de una sau două săptămâni de la oprirea tratamentului.

- Probleme la nivelul rinichilor, care includ cicatrizare, ceea ce poate duce la scăderea funcției renale.

Dacă aveți unele dintre aceste simptome sau pe toate:

- urină spumoasă
- oboseală
- umflare, în special la nivelul gleznelor și al pleoapelor și creștere în greutate.

Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme la rinichi.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru interferon beta (frecvență necunoscută)

- Amețeală
- Nervozitate
- Pierderea apetitului
- Dilatarea vaselor de sânge și palpitații
- Neregularități și/sau schimbări ale fluxului menstrual
- Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Rebif.
- Inflamație a țesutului gras de sub piele (paniculită), care poate avea ca piele să se simtă dură și pot apărea noduli sau pete roșii, dureroase.

Nu opriți tratamentul și nu schimbați medicația fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rebif**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. (Pentru a se evita înghețarea accidentală, se va evita așezarea produsului în imediata vecinătate a congelatorului).

În cazul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate Rebif din frigider și îl poate păstra la temperaturi sub 25°C pentru o singură perioadă de până la 14 zile. Rebif trebuie apoi reintrodus în frigider și utilizat înaintea datei de expirare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu dacă soluția nu mai este clară sau în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rebif**

- Substanța activă este interferon beta-1a.
  - Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 8,8 micrograme conține interferon beta-1a 8,8 micrograme (2,4 milioane UI).
  - Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 22 micrograme conține interferon beta-1a 22 micrograme (6 milioane UI).
- Celelalte componente sunt manitol, poloxamer 188, L-metionină, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rebif și conținutul ambalajului**

Rebif 8,8 micrograme este o soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru autoadministrare. Stiloul injector (pen) preumplut este gata de administrare și conține 0,2 ml soluție.

Rebif 22 micrograme este o soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru autoadministrare. Stiloul injector (pen) preumplut este gata de administrare și conține 0,5 ml soluție.

Soluția de Rebif are aspect limpede până la opalescent.

Rebif 8,8 micrograme și Rebif 22 micrograme sunt disponibile în ambalajul de inițiere, conceput astfel pentru primele 4 săptămâni de tratament, timp în care se recomandă creșterea treptată a dozei.

Un ambalaj de inițiere pentru o lună de tratament conține șase stilouri injectoare (pen) preumplute de Rebif 8,8 micrograme și șase stilouri injectoare (pen) preumplute de Rebif 22 micrograme.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## Instrucțiuni de utilizare pentru RebiDose

### CUM SĂ UTILIZAȚI STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT CU REBIF (RebiDose)

- Această secțiune vă spune cum să utilizați RebiDose.
- Rebif se administrează prin injectare sub piele (subcutanat).
- Folosiți fiecare RebiDose numai o singură dată.
- Prima injecție (primele injecții) trebuie făcută(e) sub supraveghere medicală. După o instruire adecvată, dumneavoastră, un membru al familiei dumneavoastră, un prieten sau o persoană care vă îngrijește pot utiliza RebiDose pentru a administra medicamentul acasă. Dacă aveți întrebări privind modul de injectare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru asistență.
- **Citiți cu atenție toate instrucțiunile următoare înainte de a utiliza RebiDose.**

### Echipament

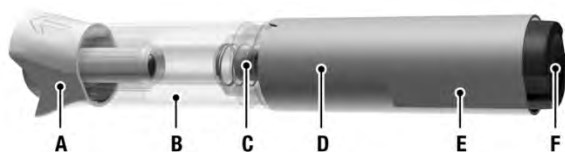
---

Pentru a vă administra o injecție, aveți nevoie de:

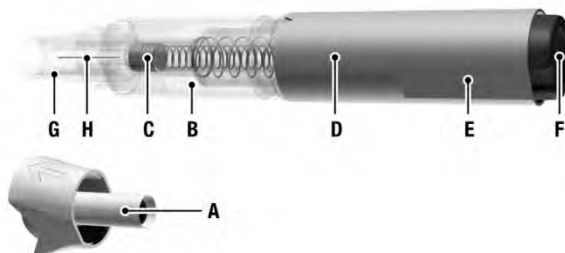
- Un RebiDose nou și
- Tampoane cu alcool sau un articol similar
- Un tampon uscat de vată sau tifon

Mai jos se află o imagine care vă arată modul de prezentare a RebiDose.

Înainte de administrarea injecției



După administrarea injecției



- A. Capac fără filet
- B. Fereastră transparentă
- C. Piston
- D. Etichetă
- E. Corp principal
- F. Buton
- G. Dispozitiv de siguranță
- H. Ac

### Înainte de a începe

---

- Spălați-vă atent mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți RebiDose din blister prin desprinderea foliei de plastic.

- Verificați aspectul Rebif prin fereastra transparentă. Acesta trebuie să fie limpede sau opalescent, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare. Dacă există particule sau alte semne vizibile de deteriorare, nu îl utilizați și contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru asistență.
- Verificați data de expirare de pe eticheta RebiDose sau de pe cutie (indicată prin „EXP”). Nu utilizați RebiDose dacă data de expirare este depășită.

### Unde se injectează RebiDose



- Alegeți un loc pentru administrare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui despre posibilele locuri de injectare (locurile favorabile includ partea superioară a coapsei și partea inferioară a abdomenului).
- Țineți evidența și alternați locurile de injectare, astfel încât să nu injectați prea des într-un loc. Faceți aceasta pentru a reduce la minimum riscul de lezare a pielii (necroză).
- NOTĂ: nu utilizați în nicio zonă în care simțiți umflături, indurații sau durere; discutați cu medicul dumneavoastră sau cu personalul medical despre orice modificare de acest fel pe care o găsiți.

### Cum să injectați RebiDose

- **Nu** scoateți capacul fără filet înainte de a fi pregătit să administrați injecția.
- Înainte de administrarea injecției utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța pielea la locul injectării. Lăsați pielea să se usuce. Dacă rămâne puțin alcool pe piele, puteți avea o senzație de usturime.



- Țineți RebiDose de corpul principal și utilizați cealaltă mână pentru a scoate capacul fără filet.
- Țineți RebiDose la un unghi corect (90 grade) pe locul de injectare. Împingeți stiloul injector (pen) pe piele până când simțiți rezistență. Prin această acțiune, butonul se deblochează.



- Aplicați suficientă presiune pe piele și apăsați butonul cu degetul mare. Veți auzi un sunet care indică începerea injecției iar pistonul va începe să se miște. Țineți RebiDose apăsat pe piele timp de cel puțin 10 secunde, pentru a vă injecta întreaga cantitate de medicament. Nu este necesar să țineți butonul apăsat cu degetul mare după ce injectarea a început.



- Îndepărtați RebiDose de la locul de injectare. Dispozitivul de siguranță înconjoară automat acul și se blochează pentru a vă proteja de ac.

### După administrarea injecției



- Priviți prin fereastra transparentă, pentru a vă asigura că pistonul s-a deplasat în partea inferioară, după cum se arată în imagine.
- Verificați vizual dacă nu a rămas lichid. Dacă a rămas lichid, înseamnă că nu a fost injectată toată cantitatea de medicament și trebuie să vă adresați medicului sau asistentei pentru asistență.

- Masați cu blândețe locul injecției cu un tampon uscat de vată sau tifon.
- **Nu** puneți capacul fără filet al acului la loc pe un RebiDose folosit. Procedați așa pentru că acul este acum acoperit de dispozitivul de siguranță. **Nu vă introduceți degetele în dispozitivul de siguranță.**
- RebiDose este pentru utilizare unică și nu trebuie **niciodată** refolosit.
- Odată ce ați terminat injecția, aruncați imediat RebiDose. Întrebați farmacistul cum să aruncați în condiții de siguranță RebiDose.

Dacă aveți orice alte întrebări, vă rugăm să vă întrebați medicul, asistenta sau farmacistul.

**Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în**