

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,5 mL) contiene 22 microgrammi (6 MUI*) di interferone beta-1a**.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,5 a 4,5 e osmolarità da 250 a 450 mosm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento della sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Rebif è disponibile in tre dosaggi: 8,8 microgrammi, 22 microgrammi e 44 microgrammi. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, la dose va aumentata gradualmente, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse. La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif viene somministrato tramite iniezione sottocutanea. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severe e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severe e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (*un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing*). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune:	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro:	microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune:	disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo
-------------	---

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi

Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo

Non comune: epatite con o senza ittero*

Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia

Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: crisi convulsive*

Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*

Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*

Non comune: orticaria*

Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia

Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale

Comune: dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre

Non comune: necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*

Raro: cellulite in sede di iniezione*

Frequenza non nota: pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanee producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (Rebif 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a

44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile, contenente 0,5 mL di soluzione.

Rebif 22 microgrammi è disponibile in confezioni da 1, 3, 12 o 36 siringhe. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in siringa preriempita è pronta per l'uso. Il medicinale può anche essere somministrato con un autoiniettore compatibile.

Solo per monosomministrazione. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,5 mL) contiene 44 microgrammi (12 MUI*) di interferone beta-1a**.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,5 a 4,5 e osmolarità da 250 a 450 mosm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Rebif è disponibile in tre dosaggi: 8,8 microgrammi, 22 microgrammi e 44 microgrammi. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizzante

La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizzante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif viene somministrato tramite iniezione sottocutanea. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi

sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le

iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membrano-proliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severe e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severe e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta -2 microglobulina e neopterinina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro: microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi
Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo
Non comune: epatite con o senza ittero*
Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia
Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Non comune: crisi convulsive*
Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*
Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:	prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*
Non comune:	orticaria*
Raro:	edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune:	mialgia, artralgia
Raro:	lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro:	sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)
-------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune:	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale
Comune:	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre
Non comune:	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*
Raro:	cellulite in sede di iniezione*
Frequenza non nota:	pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezze e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6%			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
tiw: tre volte alla settimana, IC: intervallo di confidenza, CUA: attive uniche combinate * Rapporto medio dei minimi quadrati [IC 95%]					

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile, contenente 0,5 mL di soluzione.

Rebif 44 microgrammi è disponibile in confezioni da 1, 3, 12 o 36 siringhe. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in siringa preriempita è pronta per l'uso. Il medicinale può anche essere somministrato con un autoiniettore compatibile.

Solo per monosomministrazione. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,2 mL) contiene 8,8 microgrammi (2,4 MUI*) di interferone (IFN) beta-1a**.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 1,0 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,2 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ogni siringa preriempita (0,5 mL) contiene 22 microgrammi (6 MUI*) di interferone beta-1a**.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,5 a 4,5 e osmolarità da 250 a 450 mosm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento. Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif viene somministrato tramite iniezione sottocutanea. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al

basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severe e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severe e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad

altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro: microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi
Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo
Non comune: epatite con o senza ittero*
Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia
Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Non comune: crisi convulsive*
Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*
Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*

Non comune: orticaria*

Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia

Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale

Comune: dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre

Non comune: necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*

Raro: cellulite in sede di iniezione*

Frequenza non nota: pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia.

Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezze e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6%			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
tiw: tre volte alla settimana, IC: intervallo di confidenza, CUA: attive uniche combinate * Rapporto medio dei minimi quadrati [IC 95%]					

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (Rebif 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi sono disponibili in una confezione di inizio trattamento. Questa confezione contiene 6 dosi individuali da 0,2 mL di Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in una siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile e 6 dosi individuali da 0,5 mL di Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in una siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile.

Questa confezione corrisponde alla dose individuale necessaria al paziente per il primo mese di trattamento.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in siringa preriempita è pronta per l'uso. Il medicinale può anche essere somministrato con un autoiniettore compatibile.

Solo per monosomministrazione. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 22 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preriempita contiene 66 microgrammi (18 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 44 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolarità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento della sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, la dose va aumentata gradualmente, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse. La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli

adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste.

Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nel rispettivo manuale d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) fornito con RebiSmart.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di

diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il

trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membrano-proliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severe e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severe e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in

gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (*un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing*). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune:	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro:	microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi

Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo

Non comune: epatite con o senza ittero*

Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia

Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: crisi convulsive*

Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*

Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*

Non comune: orticaria*

Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia

Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune:	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale
Comune:	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre
Non comune:	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*
Raro:	cellulite in sede di iniezione*
Frequenza non nota:	pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro

24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezze e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (Rebif 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.
Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il dispositivo (RebiSmart) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C).

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da 4 o 12 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preriempita è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4.

Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preriempita contiene 132 microgrammi (36 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolarità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizante

La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste.

Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nel rispettivo manuale d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) fornito con RebiSmart.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membrano-proliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi.

Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severa e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato

all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (*un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing*). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro: microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi
Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo
Non comune: epatite con o senza ittero*
Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia
Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Non comune: crisi convulsive*
Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*

Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*

Non comune: orticaria*

Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia

Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale

Comune: dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre

Non comune: necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*

Raro: cellulite in sede di iniezione*

Frequenza non nota: pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia.

Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla

posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6%			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
tiw: tre volte alla settimana, IC: intervallo di confidenza, CUA: attive uniche combinate * Rapporto medio dei minimi quadrati [IC 95%]					

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il dispositivo (RebiSmart) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C).

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da 4 o 12 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preriempita è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4.

Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 8,8 microgrammi/0,1 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Rebif 22 microgrammi/0,25 mL soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preriempita contiene 132 microgrammi (36 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti: contiene 0,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,1 mL e 1,25 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,25 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolarità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento. Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste.

Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nel rispettivo manuale d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) fornito con RebiSmart.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severa e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro: microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi
Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo
Non comune: epatite con o senza ittero*
Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia
Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Non comune: crisi convulsive*
Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*
Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:	prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*
Non comune:	orticaria*
Raro:	edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune:	mialgia, artralgia
Raro:	lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro:	sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)
-------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune:	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale
Comune:	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre
Non comune:	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*
Raro:	cellulite in sede di iniezione*
Frequenza non nota:	pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'augmentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezze e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6%			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
tiw: tre volte alla settimana, IC: intervallo di confidenza, CUA: attive uniche combinate * Rapporto medio dei minimi quadrati [IC 95%]					

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (Rebif 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il dispositivo (RebiSmart) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C).

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da 2 cartucce.

Questa confezione corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preriempita è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4.

Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 22 microgrammi (6 MUI*) di interferone beta-1a** in 0,5 mL di soluzione.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,5 a 4,5 e osmolarità da 250 a 450 mosm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento della sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Rebif è disponibile in tre dosaggi: 8,8 microgrammi, 22 microgrammi e 44 microgrammi. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, la dose va aumentata gradualmente, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse. La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

RebiDose è una penna preriempita pronta per l'uso, per iniezione sottocutanea. RebiDose è monouso e va usata solo dopo aver fornito un addestramento adeguato al paziente e/o a chi lo assiste.

Per la somministrazione di Rebif con RebiDose si devono seguire le istruzioni fornite nel foglio illustrativo.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti

(frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i

livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severa e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica.

Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcool benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (*un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing*). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune:	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro:	microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi

Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo

Non comune: epatite con o senza ittero*

Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia

Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: crisi convulsive*

Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*

Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*

Non comune: orticaria*

Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia

Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune:	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale
Comune:	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre
Non comune:	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*
Raro:	cellulite in sede di iniezione*
Frequenza non nota:	pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro

24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezze e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (Rebif 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile, contenente 0,5 mL di soluzione. La siringa è sigillata in un iniettore a penna monouso chiamato RebiDose.

Confezioni da 1, 3 o 12 penne preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in penna preriempita è pronta per l'uso. La confezione contiene un foglio illustrativo con le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione.

Solo per monosomministrazione. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 44 microgrammi (12 MUI*) di interferone beta-1a** in 0,5 mL di soluzione.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,5 a 4,5 e osmolarità da 250 a 450 mosm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Rebif è disponibile in tre dosaggi: 8,8 microgrammi, 22 microgrammi e 44 microgrammi. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizzante

La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizzante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

RebiDose è una penna preriempita pronta per l'uso, per iniezione sottocutanea. RebiDose è monouso e va usata solo dopo aver fornito un addestramento adeguato al paziente e/o a chi lo assiste.

Per la somministrazione di Rebif con RebiDose si devono seguire le istruzioni fornite nel foglio illustrativo.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membrano-proliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severe e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severe e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a

diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro: microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi
Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo
Non comune: epatite con o senza ittero*
Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia
Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Non comune: crisi convulsive*
Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*
Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*
Non comune: orticaria*
Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia
Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale
Comune: dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre
Non comune: necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*
Raro: cellulite in sede di iniezione*
Frequenza non nota: pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6%			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
tiw tre volte alla settimana, IC: intervallo di confidenza, CUA: attive uniche combinate * Rapporto medio dei minimi quadrati [IC 95%]					

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile, contenente 0,5 mL di soluzione. La siringa è sigillata in un iniettore a penna monouso chiamato RebiDose.

Confezioni da 1, 3 o 12 penne preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in penna preriempita è pronta per l'uso. La confezione contiene un foglio illustrativo con le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione.

Solo per monosomministrazione. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 8,8 microgrammi (2,4 MUI*) di interferone (IFN) beta-1a** in 0,2 mL di soluzione.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 1,0 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,2 mL.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ogni penna preriempita contiene 22 microgrammi (6 MUI*) di interferone beta-1a** in 0,5 mL di soluzione.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.
Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,5 a 4,5 e osmolarità da 250 a 450 mosm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento. Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

RebiDose è una penna preriempita pronta per l'uso, per iniezione sottocutanea. RebiDose è monouso e va usata solo dopo aver fornito un addestramento adeguato al paziente e/o a chi lo assiste.

Per la somministrazione di Rebif con RebiDose si devono seguire le istruzioni fornite nel foglio illustrativo.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione.

Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di

eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severa e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Eccipienti

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i pazienti di età inferiore a 3 anni in merito ai sintomi respiratori.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in allattamento del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica. Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale a causa del rischio potenziale legato all'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi con il passare del tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (*un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing*). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro: microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Patologie endocrine

Non comune: disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche*

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento asintomatico delle transaminasi
Comune: rialzo delle transaminasi di grado severo
Non comune: epatite con o senza ittero*
Raro: insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, insonnia
Raro: tentato suicidio*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Non comune: crisi convulsive*
Frequenza non nota: sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*

Patologie dell'occhio

Non comune: disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*

Patologie vascolari

Non comune: eventi tromboembolici*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea*

Frequenza non nota: ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, alopecia*

Non comune: orticaria*

Raro: edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia

Raro: lupus eritematoso iatrogeno*

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale

Comune: dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre

Non comune: necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*

Raro: cellulite in sede di iniezione*

Frequenza non nota: pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia.

Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta₂-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla

posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6%			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
tiw: tre volte alla settimana, IC: intervallo di confidenza, CUA: attive uniche combinate * Rapporto medio dei minimi quadrati [IC 95%]					

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (Rebif 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'Interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi sono disponibili in una confezione di inizio trattamento. Questa confezione contiene 6 dosi individuali da 0,2 mL di Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in una siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile e 6 dosi individuali da 0,5 mL di Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in una siringa da 1 mL di vetro di tipo 1, con ago in acciaio inossidabile. Le siringhe sono sigillate in iniettori a penna monouso chiamato RebiDose.

Questa confezione corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in penna preriempita è pronta per l'uso. La confezione contiene un foglio illustrativo con le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione.

Solo per monosomministrazione. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 1, 3, 12 E 36 SIRINGHE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni siringa preriempita (0,5 mL) contiene 22 microgrammi (6 MUI) di interferone beta-1a.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita
3 siringhe preriempite
12 siringhe preriempite
36 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per monosomministrazione

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/001 – 1 siringa preriempita
EU/1/98/063/002 – 3 siringhe preriempite
EU/1/98/063/003 – 12 siringhe preriempite
EU/1/98/063/020 – 36 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 22

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 22 mcg soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

22 microgrammi (6 milioni UI)/0,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 1, 3, 12 E 36 SIRINGHE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni siringa preriempita (0,5 mL) contiene 44microgrammi (12 MUI) di interferone beta-1a.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita
3 siringhe preriempite
12 siringhe preriempite
36 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per monosomministrazione

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/004 – 1 siringa preriempita
EU/1/98/063/005 – 3 siringhe preriempite
EU/1/98/063/006 – 12 siringhe preriempite
EU/1/98/063/021 – 36 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 44

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 44 mcg soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

44 microgrammi (12 milioni UI)/0,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 6 SIRINGHE X 8,8 MICROGRAMMI + 6 SIRINGHE X 22
MICROGRAMMI**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni siringa preriempita di Rebif 8,8 microgrammi (0,2 mL) contiene 8,8 microgrammi (2,4 milioni UI) di interferone beta-1a.
Ogni siringa preriempita di Rebif 22 microgrammi (0,5 mL) contiene 22 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione di inizio trattamento
6 siringhe preriempite di Rebif 8,8 microgrammi e 6 siringhe preriempite di Rebif 22 microgrammi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per monosomministrazione

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 8,8 mcg soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8,8 microgrammi (2,4 milioni UI)/0,2 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 22 mcg soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

22 microgrammi (6 milioni UI)/0,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI SEPARATORI PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

(SEPARATORE SUPERIORE)

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile
interferone beta-1a
uso sottocutaneo
BRAILLE: rebif 8,8

(SEPARATORE INFERIORE)

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile
interferone beta-1a
uso sottocutaneo
BRAILLE: rebif 22

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

(SEPARATORE SUPERIORE)

6 siringhe preriempite di Rebif 8,8 microgrammi

(SEPARATORE INFERIORE)

6 siringhe preriempite di Rebif 22 microgrammi

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 4 E 12 CARTUCCE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 22 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni cartuccia contiene 66 microgrammi (18 MUI) di interferone beta-1a in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 cartucce

12 cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso multidose.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il dispositivo contenente una cartuccia di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 22/0,5

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
CARTUCCIA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 22 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

66 microgrammi (18 milioni UI)/1,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 4 E 12 CARTUCCE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni cartuccia contiene 132 microgrammi (36 MUI) di interferone beta-1a in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 cartucce

12 cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso multidose.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il dispositivo contenente una cartuccia di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 44/0,5

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
CARTUCCIA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 44 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

132 microgrammi (36 milioni UI)/1,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 2 CARTUCCE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 8,8 microgrammi/0,1 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Rebif 22 microgrammi/0,25 mL soluzione iniettabile in cartuccia

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni cartuccia contiene 132 microgrammi (36 MUI) di interferone beta-1a in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione di inizio trattamento
2 cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso multidose.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il dispositivo contenente una cartuccia di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
CARTUCCIA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 8,8 mcg/0,1 mL
Rebif 22 mcg/0,25 mL
Soluzione iniettabile

interferone beta-1a
uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

132 microgrammi (36 milioni UI)/1,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 1, 3 E 12 PENNE PRERIEMPITE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni penna preriempita contiene 22 microgrammi (6 MUI) di interferone beta-1a in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita. RebiDose

3 penne preriempite. RebiDose

12 penne preriempite. RebiDose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per monosomministrazione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/011 – 1 penna preriempita
EU/1/98/063/012 – 3 penne preriempite
EU/1/98/063/013 – 12 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 22

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile

interferone beta-1a

uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

22 microgrammi (6 milioni UI)/0,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 1, 3 E 12 PENNE PRERIEMPITE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni penna preriempita contiene 44microgrammi (12 MUI) di interferone beta-1a in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita. RebiDose

3 penne preriempite. RebiDose

12 penne preriempite. RebiDose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per monosomministrazione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/014 – 1 penna preriempita
EU/1/98/063/015 – 3 penne preriempite
EU/1/98/063/016 – 12 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 44

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile

interferone beta-1a

uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

44 microgrammi (12 milioni UI)/0,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 6 PENNE PRERIEMPITE x 8,8 microgrammi + 6 PENNE PRERIEMPITE
x 22 microgrammi**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Composizione: Ogni penna preriempita di Rebif 8,8 microgrammi contiene 8,8 microgrammi (2,4 milioni UI) di interferone beta-1a in 0,2 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita di Rebif 22 microgrammi contiene 22 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e sodio idrossido per regolazione del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione di inizio trattamento

6 penne preriempite da 8,8 microgrammi e 6 penne preriempite da 22 microgrammi RebiDose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per monosomministrazione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il paziente può conservare la confezione di Rebif ad una temperatura pari o inferiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/017

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile

interferone beta-1a

uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8,8 microgrammi (2,4 milioni UI)/0,2 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile

interferone beta-1a

uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

22 microgrammi (6 milioni UI)/0,5 mL

6. ALTRO

Merck Europe B.V.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI SEPARATORI PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

(SEPARATORE SUPERIORE)

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
interferone beta-1a
uso sottocutaneo
BRAILLE: rebif 8,8

(SEPARATORE INFERIORE)

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
interferone beta-1a
uso sottocutaneo
BRAILLE: rebif 22

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

(SEPARATORE SUPERIORE)

6 penne preriempite
RebiDose

(SEPARATORE INFERIORE)

6 penne preriempite
RebiDose

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita interferone beta-1a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, legga attentamente e segua le indicazioni descritte in "Come usare Rebif" per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto) che è stato riportato in pazienti in terapia con Rebif. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.
- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.

- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per dose. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana. Il medico le ha prescritto una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), sempre tre volte a settimana. Questa dose inferiore è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L'uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

Rebif va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle).

La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, il farmaco può essere somministrato a casa da lei stesso, da un parente, da un amico o da un assistente usando la siringa di Rebif. Il prodotto può anche essere somministrato con un autoiniettore compatibile.

Per la somministrazione di Rebif, legga attentamente le seguenti istruzioni:

Questo medicinale è per uso singolo.

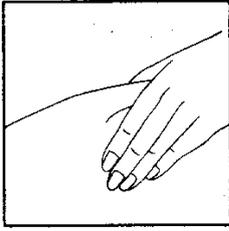
Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Come iniettare Rebif

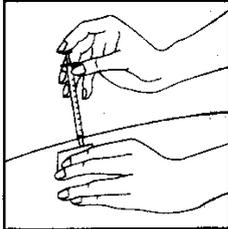


- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome). Impugni la siringa come una matita o come una freccetta. Si raccomanda di tenere nota e di ruotare il sito di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di necrosi del sito di iniezione.
NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.

- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Prenda la siringa di Rebif dalla scatola sollevando la copertura dell'involucro di plastica.
- Prima delle iniezioni, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire il sito di iniezione. Si assicuri che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può sentire una sensazione pungente.



- Prenda fra due dita la pelle dove verrà eseguita l'iniezione e la sollevi leggermente.
- Appoggi il polso sulla cute vicino al punto di iniezione, infili l'ago nella pelle ad angolo retto e con un movimento rapido e deciso.



- Inietti il farmaco lentamente e con pressione regolare (prema lo stantuffo fino a completo svuotamento della siringa).
- Appoggi un tampone sul sito di iniezione. Rimuova l'ago dalla cute.

- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Getti tutto il materiale utilizzato: una volta finita l'iniezione gettare immediatamente la siringa in un apposito contenitore.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).

- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100). Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni". Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").
- **La disfunzione tiroidea** *non è comune*. La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla** (*frequenza non nota*). È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di pesoinformi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni.

Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione non è più limpida o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni siringa contiene 22 microgrammi, corrispondenti a 6 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Rebif è disponibile come soluzione iniettabile in una siringa preriempita con ago fisso per l'auto somministrazione. La soluzione di Rebif è da limpida ad opalescente. La siringa preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,5 mL di soluzione.

Rebif è disponibile in confezione da 1, 3, 12 e 36 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita interferone beta-1a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità. Il suo uso è approvato anche nei pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico considerato un probabile primo segno di sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, legga attentamente e segua le indicazioni descritte in "Come usare Rebif" per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto) che è stato riportato in pazienti in terapia con Rebif. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.

- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.
- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per dose. Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

Pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana.

Pazienti con sclerosi multipla

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana.

Una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), sempre tre volte a settimana, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L'uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

Rebif va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle).

La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, il farmaco può essere somministrato a casa da lei stesso, da un parente, da un amico o da un assistente usando la siringa di Rebif. Il prodotto può anche essere somministrato con un autoiniettore compatibile.

Per la somministrazione di Rebif, legga attentamente le seguenti istruzioni:

Questo medicinale è per uso singolo.

Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

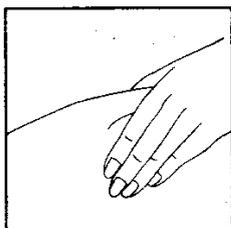
Come iniettare Rebif



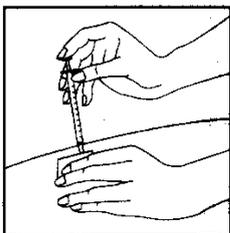
- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome). Impugni la siringa come una matita o come una freccetta. Si raccomanda di tenere nota e di ruotare il sito di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di necrosi del sito di iniezione.
NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.

- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Prenda la siringa di Rebif dalla scatola sollevando la copertura dell'involucro di plastica.

- Prima delle iniezioni, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire il sito di iniezione. Si assicuri che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può sentire una sensazione pungente.



- Prenda fra due dita la pelle dove verrà eseguita l'iniezione e la sollevi leggermente.
- Appoggi il polso sulla cute vicino al punto di iniezione, infili l'ago nella pelle ad angolo retto e con un movimento rapido e deciso.



- Inietti il farmaco lentamente e con pressione regolare (prema lo stantuffo fino a completo svuotamento della siringa).
- Appoggi un tampone sul sito di iniezione. Rimuova l'ago dalla cute.

- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Getti tutto il materiale utilizzato: una volta finita l'iniezione gettare immediatamente la siringa in un apposito contenitore.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un

centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).

- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100). Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni". Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").
- **La disfunzione tiroidea non è comune**. La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla** (*frequenza non nota*). È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di pesoinformi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni.

Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione non è più limpida o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni siringa contiene 44 microgrammi, corrispondenti a 12 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Rebif è disponibile come soluzione iniettabile in una siringa preriempita con ago fisso per l'auto somministrazione. La soluzione di Rebif è da limpida ad opalescente. La siringa preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,5 mL di soluzione.

Rebif è disponibile in confezione da 1, 3, 12 e 36 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita **Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita** interferone beta-1a Confezione di inizio trattamento

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità. Il suo uso è approvato anche nei pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico considerato un probabile primo segno di sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, legga attentamente e segua le indicazioni descritte in "Come usare Rebif" per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione

del tessuto) che è stato riportato in pazienti in terapia con Rebif. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.

- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.
- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 1,0 mg di alcool benzilico per la dose da 0,2 mL e 2,5 mg di alcool benzilico per la dose da 0,5 mL. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Inizio del trattamento

Il trattamento inizia con un aumento graduale della dose (la cosiddetta “titolazione della dose”) nell’arco di 4 settimane, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati, si raccomanda:

- Durante le settimane uno e due, Rebif 8,8 microgrammi deve essere iniettato tre volte a settimana.
- Durante le settimane tre e quattro, Rebif 22 microgrammi deve essere iniettato tre volte a settimana.

Dalla quinta settimana in poi, dopo aver completato la fase iniziale, dovrà seguire il regime posologico abituale prescritto dal medico.

Dose

La dose abituale è di 44 microgrammi (12 milioni UI) tre volte a settimana.

Una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), tre volte a settimana è consigliabile per i pazienti affetti da sclerosi multipla che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L’uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

Rebif va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle).

La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, il farmaco può essere somministrato a casa da lei stesso, da un parente, da un amico o da un assistente usando la siringa di Rebif. Il prodotto può anche essere somministrato con un autoiniettore compatibile.

Per la somministrazione di Rebif, legga attentamente le seguenti istruzioni:

Questo medicinale è per uso singolo.

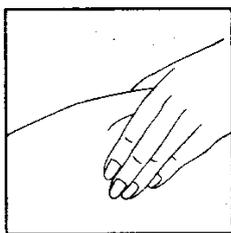
Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Come iniettare Rebif

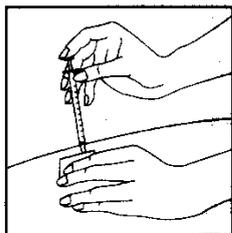


- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome). Impugni la siringa come una matita o come una freccetta. Si raccomanda di tenere nota e di ruotare il sito di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di necrosi del sito di iniezione.
NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.

- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Prenda la siringa di Rebif dalla scatola sollevando la copertura dell'involucro di plastica.
- Prima delle iniezioni, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire il sito di iniezione. Si assicuri che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può sentire una sensazione pungente.



- Prenda fra due dita la pelle dove verrà eseguita l'iniezione e la sollevi leggermente.
- Appoggi il polso sulla cute vicino al punto di iniezione, infili l'ago nella pelle ad angolo retto e con un movimento rapido e deciso.



- Inietti il farmaco lentamente e con pressione regolare (prema lo stantuffo fino a completo svuotamento della siringa).
- Appoggi un tampone sul sito di iniezione. Rimuova l'ago dalla cute.

- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Getti tutto il materiale utilizzato: una volta finita l'iniezione gettare immediatamente la siringa in un apposito contenitore.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento.
Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*.
Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo.
Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100).
Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni".
Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari.
Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che

possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").

- **La disfunzione tiroidea non è comune.** La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla (frequenza non nota).** È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di pesoinformi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni.

Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione non è più limpida o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a.
 - Ogni siringa da 8,8 microgrammi contiene 8,8 microgrammi di Interferone beta-1a (2,4 milioni UI).
 - Ogni siringa da 22 microgrammi contiene 22 microgrammi di Interferone beta-1a (6 milioni UI).
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Rebif 8,8 microgrammi è disponibile come soluzione iniettabile in una siringa preriempita con ago fisso per l'auto somministrazione. La siringa preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,2 mL di soluzione.

Rebif 22 microgrammi è disponibile come soluzione iniettabile in una siringa preriempita con ago fisso per l'auto somministrazione. La siringa preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,5 mL di soluzione.

La soluzione di Rebif è da limpida ad opalescente.

Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi sono forniti in una confezione di inizio trattamento, che è concepita per l'uso durante le 4 settimane iniziali del trattamento, durante le quali è raccomandato un incremento graduale della dose di Rebif.

La confezione mensile di inizio trattamento contiene sei siringhe preriempite di Rebif 8,8 microgrammi e sei siringhe preriempite di Rebif 22 microgrammi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 22 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia interferone beta-1a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, legga attentamente e segua le indicazioni descritte in "Come usare Rebif" per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto) che è stato riportato in pazienti in terapia con Rebif. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.
- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.

- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per dose. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Questo medicinale è per uso multidose.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana. Il medico le ha prescritto una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), sempre tre volte a settimana. Questa dose inferiore è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L'uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

- Rebif va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle).
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, il farmaco può essere somministrato a casa da lei stesso, da un parente, da un amico o da un assistente usando le cartucce di Rebif con il dispositivo in dotazione.
- La cartuccia deve essere utilizzata con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart.
- Le istruzioni per l'uso dettagliate sono fornite insieme al dispositivo. Si attenga scrupolosamente a queste istruzioni.
- Di seguito sono riportate brevi istruzioni sull'uso della cartuccia di Rebif.

Prima di iniziare

- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Prenda la cartuccia di Rebif dalla confezione in blister rimuovendo la copertura in plastica.
- Controlli (subito dopo aver tolto la cartuccia dal frigorifero) che la cartuccia non si sia accidentalmente congelata nella confezione o all'interno del dispositivo. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide o opalescenti, non contenenti particelle e senza segni visibili di deterioramento.
- Per inserire la cartuccia nel dispositivo ed eseguire l'iniezione, segua il manuale di istruzioni (Istruzioni per l'uso) fornito con il dispositivo.

Dove iniettare Rebif



- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome). Si raccomanda di tenere nota e di ruotare il sito di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di necrosi del sito di iniezione.
- NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.
- Prima dell'iniezione, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire la pelle in corrispondenza del sito di iniezione. Attenda che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può avvertire una sensazione pungente.

Come iniettare Rebif

- Il suo medico le dirà come scegliere la dose corretta di 22 microgrammi. Legga anche le istruzioni riportate nel manuale fornito con il dispositivo (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none">• Prima dell'iniezione, controlli che la dose indicata sullo schermo del dispositivo corrisponda alla dose prescritta di 22 microgrammi.• Posizioni RebiSmart ad angolo retto (90°) sulla pelle.• Prema il pulsante di iniezione. Durante l'iniezione, il pulsante lampeggia una luce.• Attenda che la luce si spenga. Ciò significa che l'iniezione è stata completata.• Rimuova RebiSmart dal sito di iniezione.
------------------	--

Dopo l'iniezione di Rebif con RebiSmart

- Rimuova e smaltisca l'ago in conformità al manuale di istruzioni fornito con il dispositivo.
- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Conservi il dispositivo contenente una cartuccia di Rebif come indicato nel paragrafo 5 "Come conservare Rebif".

Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, all'infermiere/a o al farmacista.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).

- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100). Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni". Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").
- **La disfunzione tiroidea** *non è comune*. La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla** (*frequenza non nota*). È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di pesoinformi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

Il dispositivo (RebiSmart) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione nella cartuccia non è più limpida e incolore o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni cartuccia contiene 66 microgrammi, corrispondenti a 18 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Cartuccia preriempita (vetro tipo 1), con un tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La cartuccia deve essere utilizzata con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart. Questo dispositivo è fornito separatamente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia interferone beta-1a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità. Il suo uso è approvato anche nei pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico considerato un probabile primo segno di sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, legga attentamente e segua le indicazioni descritte in "Come usare Rebif" per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto) che è stato riportato in pazienti in terapia con Rebif. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.

- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.
- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per dose. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Questo medicinale è per uso multidose.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

Pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana.

Pazienti con sclerosi multipla

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana.

Una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), sempre tre volte a settimana, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L'uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

- Rebif va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle).
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, il farmaco può essere somministrato a casa da lei stesso, da un parente, da un amico o da un assistente usando le cartucce di Rebif con il dispositivo in dotazione.
- La cartuccia deve essere utilizzata con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart.
- Le istruzioni per l'uso dettagliate sono fornite insieme al dispositivo. Si attenga scrupolosamente a queste istruzioni.
- Di seguito sono riportate brevi istruzioni sull'uso della cartuccia di Rebif.

Prima di iniziare

- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Prenda la cartuccia di Rebif dalla confezione in blister rimuovendo la copertura in plastica.
- Controlli (subito dopo aver tolto la cartuccia dal frigorifero) che la cartuccia non si sia accidentalmente congelata nella confezione o all'interno del dispositivo. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide o opalescenti, non contenenti particelle e senza segni visibili di deterioramento.
- Per inserire la cartuccia nel dispositivo ed eseguire l'iniezione, segua il manuale di istruzioni (Istruzioni per l'uso) fornito con il dispositivo.

Dove iniettare Rebif



- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome). Si raccomanda di tenere nota e di ruotare il sito di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di necrosi del sito di iniezione.
- NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.
- Prima dell'iniezione, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire la pelle in corrispondenza del sito di iniezione. Attenda che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può avvertire una sensazione pungente.

Come iniettare Rebif

- Il suo medico le dirà come scegliere la dose corretta di 44 microgrammi. Legga anche le istruzioni riportate nel manuale fornito con il dispositivo (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none">• Prima dell'iniezione, controlli che la dose indicata sullo schermo del dispositivo corrisponda alla dose prescritta di 44 microgrammi.• Posizioni RebiSmart ad angolo retto (90°) sulla pelle.• Prema il pulsante di iniezione. Durante l'iniezione, il pulsante lampeggia una luce.• Attenda che la luce si spenga. Ciò significa che l'iniezione è stata completata.• Rimuova RebiSmart dal sito di iniezione.
------------------	--

Dopo l'iniezione di Rebif con RebiSmart

- Rimuova e smaltisca l'ago in conformità al manuale di istruzioni fornito con il dispositivo.
- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Conservi il dispositivo contenente una cartuccia di Rebif come indicato nel paragrafo 5 "Come conservare Rebif".

Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, all'infermiere/a o al farmacista.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescrivere un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100). Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni". Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").

- **La disfunzione tiroidea non è comune.** La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla (frequenza non nota).** È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso
 informi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

Il dispositivo (RebiSmart) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione nella cartuccia non è più limpida e incolore o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni cartuccia contiene 132 microgrammi, corrispondenti a 36 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Cartuccia preriempita (vetro tipo 1), con un tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La cartuccia deve essere utilizzata con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart. Questo dispositivo è fornito separatamente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rebif 8,8 microgrammi/0,1 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Rebif 22 microgrammi/0,25 mL soluzione iniettabile in cartuccia
interferone beta-1a
Confezione di inizio trattamento

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità. Il suo uso è approvato anche nei pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico considerato un probabile primo segno di sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, legga attentamente e segua le indicazioni descritte in "Come usare Rebif" per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione

del tessuto) che è stato riportato in pazienti in terapia con Rebif. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.

- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.
- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 0,5 mg di alcool benzilico per la dose da 0,1 mL e 1,25 mg di alcool benzilico per la dose da 0,25 mL. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Questo medicinale è per uso multidose.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Inizio del trattamento

Il trattamento inizia con un aumento graduale della dose (la cosiddetta “titolazione della dose”) nell’arco di 4 settimane, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati, si raccomanda:

- Durante le settimane uno e due, Rebif 8,8 microgrammi deve essere iniettato tre volte a settimana.
- Durante le settimane tre e quattro, Rebif 22 microgrammi deve essere iniettato tre volte a settimana.

Dalla quinta settimana in poi, una volta completato il periodo iniziale, dovrà seguire il regime posologico abituale prescritto dal medico.

Dose

La dose abituale è di 44 microgrammi (12 milioni UI) tre volte a settimana.

Una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), tre volte a settimana è consigliabile per i pazienti affetti da sclerosi multipla che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L’uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

- Rebif va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle).
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, il farmaco può essere somministrato a casa da lei stesso, da un parente, da un amico o da un assistente usando le cartucce di Rebif con il dispositivo in dotazione.
- La confezione di inizio trattamento contiene due cartucce identiche di Rebif: può iniziare il trattamento con una qualsiasi di queste cartucce.
- La cartuccia deve essere utilizzata con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart.
- Le istruzioni per l’uso dettagliate sono fornite insieme al dispositivo. Si attenga scrupolosamente a queste istruzioni.
- Di seguito sono riportate brevi istruzioni sull’uso della cartuccia di Rebif.

Prima di iniziare

- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Prenda la cartuccia di Rebif dalla confezione in blister rimuovendo la copertura in plastica.
- Controlli (subito dopo aver tolto la cartuccia dal frigorifero) che la cartuccia non si sia accidentalmente congelata nella confezione o all’interno del dispositivo. Devono essere

utilizzate solo le soluzioni limpide o opalescenti, non contenenti particelle e senza segni visibili di deterioramento.

- Per inserire la cartuccia nel dispositivo ed eseguire l'iniezione, segua il manuale di istruzioni (Istruzioni per l'uso) fornito con il dispositivo.

Dove iniettare Rebif



- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome). Si raccomanda di tenere nota e di ruotare il sito di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di necrosi del sito di iniezione.
- NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.
- Prima dell'iniezione, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire la pelle in corrispondenza del sito di iniezione. Attenda che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può avvertire una sensazione pungente.

Come iniettare Rebif

- Il suo medico le dirà come scegliere la dose corretta. Legga anche le istruzioni riportate nel manuale fornito con il dispositivo (RebiSmart).

RebiSmart	<ul style="list-style-type: none">• RebiSmart è programmato in modo tale da guidarla durante l'intera procedura di inizio trattamento e aumenta automaticamente la dose nella fase iniziale. Il dispositivo la avvertirà anche al momento di cambiare la cartuccia.• Lei o il suo medico dovete impostare la dose prescritta mediante il menu di RebiSmart, in modo che sia registrata la dose corretta.• Per attivare il menu di "dose iniziale" lei o il suo medico dovete aver impostato "cartuccia" "44 mcg", quindi 'dose iniziale', impostare 'accesso' e confermare 'dose iniziale si' premendo 'ok'.
	<ul style="list-style-type: none">• Il dispositivo farà in modo che:<ul style="list-style-type: none">– nelle settimane una e due vengano iniettati 8,8 microgrammi di Rebif tre volte a settimana.– nelle settimane tre e quattro vengano iniettati 22 microgrammi di Rebif tre volte a settimana.– nelle settimane cinque e successive, RebiSmart passerà automaticamente al regime posologico abituale.• Posizioni RebiSmart ad angolo retto (90°) sulla pelle.• Prema il pulsante di iniezione. Durante l'iniezione, il pulsante lampeggia.• Attenda che la luce si spenga. Ciò significa che l'iniezione è stata completata.• Rimuova RebiSmart dal sito di iniezione.

Dopo l'iniezione di Rebif con RebiSmart

- Rimuova e smaltisca l'ago in conformità al manuale di istruzioni fornito con il dispositivo.
- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Conservi il dispositivo contenente una cartuccia di Rebif come indicato nel paragrafo 5 "Come conservare Rebif".

Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, all'infermiere/a o al farmacista.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100).

Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in “Avvertenze e precauzioni”.

Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.

- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere “Informi immediatamente il medico...”).
- **La disfunzione tiroidea non è comune.** La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla (frequenza non nota).** È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di pesoinformi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

Il dispositivo (RebiSmart) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione nella cartuccia non è più limpida e incolore o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni cartuccia contiene 132 microgrammi, corrispondenti a 36 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Cartuccia preriempita (vetro tipo 1), con un tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 2 cartucce.

La cartuccia deve essere utilizzata con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart. Questo dispositivo è fornito separatamente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita interferone beta-1a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto), riportato in pazienti in terapia con Rebif, legga attentamente e segua quanto descritto nelle "Istruzioni per l'uso di RebiDose" fornite separatamente. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.
- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.

- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per dose. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana. Il medico le ha prescritto una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), sempre tre volte a settimana. Questa dose inferiore è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L'uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

- Rebif va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) utilizzando la penna preriempita chiamata "RebiDose".
- Ogni RebiDose è monouso.
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, lei stesso, un parente, un amico o un assistente può somministrare il farmaco a casa usando la penna preriempita di Rebif.
- Prima dell'uso leggere attentamente quanto riportato nelle "Istruzioni per l'uso di RebiDose" fornite separatamente.

Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100). Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni". Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").

- **La disfunzione tiroidea non è comune.** La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla (frequenza non nota).** È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso
 informi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni.

Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione non è più limpida o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni penna preriempita contiene 22 microgrammi, corrispondenti a 6 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Rebif è disponibile come soluzione iniettabile in penna preriempita per l'auto somministrazione. La soluzione di Rebif è da limpida ad opalescente. La penna preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,5 mL di soluzione.

Rebif è disponibile in confezione da 1, 3 o 12 penne preriempite (RebiDose). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso di RebiDose

COME USARE REBIF PENNA PRERIEMPITA (RebiDose)

- Questa sezione spiega come usare RebiDose.
- Rebif va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea).
- Ogni RebiDose è monouso.
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, lei stesso, un parente, un amico o un assistente può somministrare il farmaco a casa usando RebiDose. Se ha una qualsiasi domanda sull'iniezione, chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista.
- **Leggere attentamente le istruzioni riportate di seguito prima di usare RebiDose.**

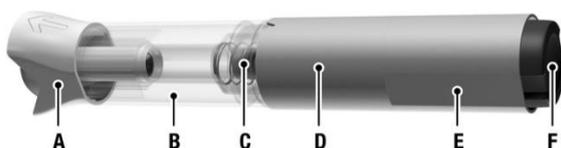
Materiali necessari

Per effettuare l'autoiniezione ha bisogno di:

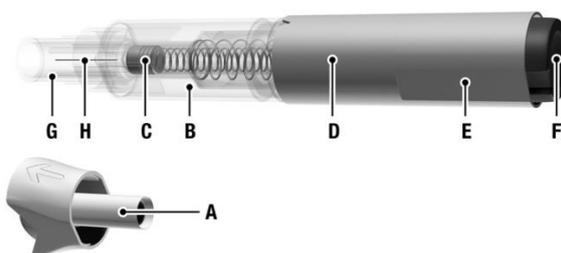
- un nuovo RebiDose
- batuffoli imbevuti di alcool o simili
- un batuffolo di cotone asciutto o una garza.

La figura seguente mostra i componenti di RebiDose.

Prima dell'iniezione



Dopo l'iniezione

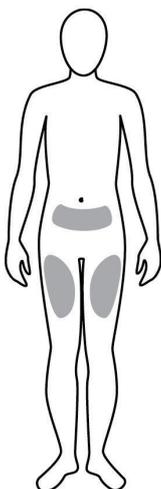


- A. Cappuccio
- B. Finestra trasparente
- C. Stantuffo
- D. Etichetta
- E. Corpo principale
- F. Pulsante
- G. Cilindro protettivo
- H. Ago

Prima di iniziare

- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Prenda RebiDose dalla confezione dopo aver tolto la copertura di plastica.
- Controlli l'aspetto di RebiDose attraverso la finestra trasparente. La soluzione deve essere da limpida ad opalescente, priva di particelle e di segni visibili di deterioramento. In presenza di particelle o di altri segni visibili di deterioramento, non usi la soluzione e chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Controlli la data di scadenza riportata sull'etichetta o sulla confezione di RebiDose (indicata con "Scad."). Non usi RebiDose se la data di scadenza è stata superata.

Dove iniettare RebiDose



- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome).
- Tenga nota e ruoti i siti di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il danno alla cute (necrosi).
- NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.

Come iniettare RebiDose

- **Non** tolga il cappuccio finché non è pronto a effettuare l'iniezione.
- Prima dell'iniezione, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire il sito di iniezione. Si assicuri che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può sentire una sensazione pungente.



- Tenga con una mano RebiDose impugnando il corpo principale e con l'altra mano tolga il cappuccio.



- Appoggi RebiDose sul sito di iniezione formando un angolo retto (90 gradi). Spinga la penna sulla pelle finché sente resistenza. In questo modo si sblocca il pulsante.



- Mantenendo una sufficiente pressione sulla pelle, prema il pulsante con il pollice. Sentirà uno scatto che indica l'inizio dell'iniezione e lo stantuffo comincerà a muoversi. Tenga RebiDose premuto sulla pelle per almeno 10 secondi, in modo da iniettare tutto il medicinale. Dopo l'inizio dell'iniezione non è più necessario tenere il pulsante premuto con il pollice.



- Allontani RebiDose dal sito di iniezione. Il cilindro protettivo copre automaticamente l'ago e si blocca per proteggerla dall'ago.

Dopo l'iniezione



- Controlli attraverso la finestra trasparente per essere sicuro che lo stantuffo si sia spostato verso il basso, come indicato nella figura.
- Controlli che non sia rimasto del liquido. Se vi è del liquido, non tutto il medicinale è stato iniettato; in questo caso, consultate il medico o l'infermiere.

- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Non rimettere **mai** il cappuccio protettivo dell'ago su RebiDose già utilizzata. Questo perché l'ago è coperto dal cilindro protettivo. **Non inserire mai le dita nel cilindro protettivo.**
- RebiDose è monouso e non deve **mai** essere riutilizzato.
- Una volta finita l'iniezione, smaltire immediatamente RebiDose. Chieda al suo farmacista come smaltire RebiDose.

Per ulteriori informazioni si rivolga al medico, infermiere o farmacista.

Le presenti Istruzioni per l'uso sono state aggiornate nel:

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebif 44 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita interferone beta-1a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità. Il suo uso è approvato anche nei pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico considerato un probabile primo segno di sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto), riportato in pazienti in terapia con Rebif, legga attentamente e segua quanto descritto nelle "Istruzioni per l'uso di RebiDose" fornite separatamente. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.

- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.
- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per dose. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

Pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana.

Pazienti con sclerosi multipla

La dose abituale è 44 microgrammi (12 milioni UI) somministrati tre volte a settimana.

Una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), sempre tre volte a settimana, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L'uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

- Rebif va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) utilizzando la penna preriempita chiamata "RebiDose".
- Ogni RebiDose è monouso.
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, lei stesso, un parente, un amico o un assistente può somministrare il farmaco a casa usando la penna preriempita di Rebif.
- Prima dell'uso leggere attentamente quanto riportato nelle "Istruzioni per l'uso di RebiDose" fornite separatamente.

Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento.
Per ridurre questi sintomi il medico può prescriberle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*.
Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo.
Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100).
Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni".
Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.
- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari.
Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che

possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").

- **La disfunzione tiroidea non è comune.** La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla (frequenza non nota).** È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale.
Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di pesoinformi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni.

Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione non è più limpida o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a. Ogni penna preriempita contiene 44 microgrammi, corrispondenti a 12 milioni di Unità Internazionali (UI) di interferone beta-1a.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Rebif è disponibile come soluzione iniettabile in penna preriempita per l'auto somministrazione. La soluzione di Rebif è da limpida ad opalescente. La penna preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,5 mL di soluzione.

Rebif è disponibile in confezione da 1, 3 o 12 penne preriempite (RebiDose). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso di RebiDose

COME USARE REBIF PENNA PRERIEMPITA (RebiDose)

- Questa sezione spiega come usare RebiDose.
- Rebif va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea).
- Ogni RebiDose è monouso.
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, lei stesso, un parente, un amico o un assistente può somministrare il farmaco a casa usando RebiDose. Se ha una qualsiasi domanda sull'iniezione, chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista.
- **Leggere attentamente le istruzioni riportate di seguito prima di usare RebiDose.**

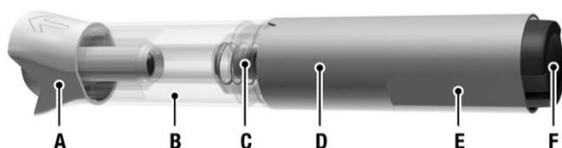
Materiali necessari

Per effettuare l'autoiniezione ha bisogno di:

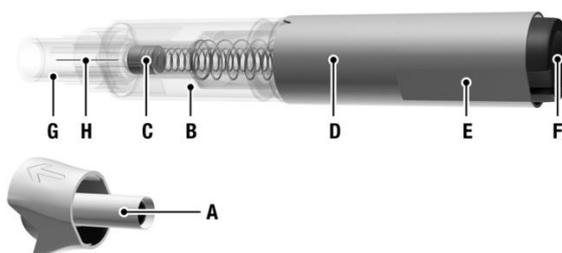
- un nuovo RebiDose
- batuffoli imbevuti di alcool o simili
- un batuffolo di cotone asciutto o una garza.

La figura seguente mostra i componenti di RebiDose.

Prima dell'iniezione



Dopo l'iniezione

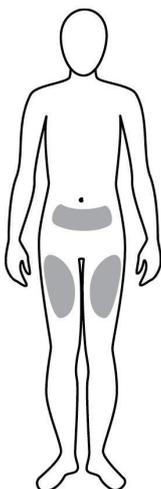


- A. Cappuccio
- B. Finestra trasparente
- C. Stantuffo
- D. Etichetta
- E. Corpo principale
- F. Pulsante
- G. Cilindro protettivo
- H. Ago

Prima di iniziare

- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Prenda RebiDose dalla confezione dopo aver tolto la copertura di plastica.
- Controlli l'aspetto di RebiDose attraverso la finestra trasparente. La soluzione deve essere da limpida ad opalescente, priva di particelle e di segni visibili di deterioramento. In presenza di particelle o di altri segni visibili di deterioramento, non usi la soluzione e chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Controlli la data di scadenza riportata sull'etichetta o sulla confezione di RebiDose (indicata con "Scad."). Non usi RebiDose se la data di scadenza è stata superata.

Dove iniettare RebiDose



- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome).
- Tenga nota e ruoti i siti di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il danno alla cute (necrosi).
- NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.

Come iniettare RebiDose

- **Non** tolga il cappuccio finché non è pronto a effettuare l'iniezione.
- Prima dell'iniezione, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire il sito di iniezione. Si assicuri che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può sentire una sensazione pungente.



- Tenga con una mano RebiDose impugnando il corpo principale e con l'altra mano tolga il cappuccio.



- Appoggi RebiDose sul sito di iniezione formando un angolo retto (90 gradi). Spinga la penna sulla pelle finché sente resistenza. In questo modo si sblocca il pulsante.



- Mantenendo una sufficiente pressione sulla pelle, prema il pulsante con il pollice. Sentirà uno scatto che indica l'inizio dell'iniezione e lo stantuffo comincerà a muoversi. Tenga RebiDose premuto sulla pelle per almeno 10 secondi, in modo da iniettare tutto il medicinale. Dopo l'inizio dell'iniezione non è più necessario tenere il pulsante premuto con il pollice.



- Allontani RebiDose dal sito di iniezione. Il cilindro protettivo copre automaticamente l'ago e si blocca per proteggerla dall'ago.

Dopo l'iniezione



- Controlli attraverso la finestra trasparente per essere sicuro che lo stantuffo si sia spostato verso il basso, come indicato nella figura.
- Controlli che non sia rimasto del liquido. Se vi è del liquido, non tutto il medicinale è stato iniettato; in questo caso, consultate il medico o l'infermiere.

- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Non rimettere **mai** il cappuccio protettivo dell'ago su RebiDose già utilizzata. Questo perché l'ago è coperto dal cilindro protettivo. **Non inserire mai le dita nel cilindro protettivo.**
- RebiDose è monouso e non deve **mai** essere riutilizzato.
- Una volta finita l'iniezione, smaltire immediatamente RebiDose. Chieda al suo farmacista come smaltire RebiDose.

Per ulteriori informazioni si rivolga al medico, infermiere o farmacista.

Le presenti Istruzioni per l'uso sono state aggiornate nel:

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rebif 8,8 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita **Rebif 22 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita** interferone beta-1a Confezione di inizio trattamento

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebif e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif
3. Come usare Rebif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebif e a cosa serve

Rebif appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come interferoni. Si tratta di sostanze naturali che trasmettono messaggi fra le cellule. Gli interferoni sono prodotti dall'organismo e svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario. Attraverso meccanismi che non sono completamente conosciuti, gli interferoni aiutano a limitare il danno del sistema nervoso centrale associato alla sclerosi multipla.

Rebif è una proteina solubile altamente purificata che è simile all'interferone beta naturale prodotto nel corpo umano.

Rebif è indicato per il trattamento della sclerosi multipla. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, e nel rallentare la progressione della disabilità. Il suo uso è approvato anche nei pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico considerato un probabile primo segno di sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebif

Non usi Rebif

- se è allergico all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se attualmente è gravemente depresso/a.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Rebif.

- Rebif deve essere utilizzato solo sotto la supervisione del medico.
- Prima del trattamento con Rebif, per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione (lesioni della cute e distruzione del tessuto), riportato in pazienti in terapia con Rebif, legga attentamente e

segua quanto descritto nelle “Istruzioni per l’uso di RebiDose” fornite separatamente. Se ha avuto problemi con reazioni locali, contatti il medico.

- Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rebif nel caso lei sia allergico (ipersensibile) ad un qualunque altro medicinale.
- Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all’interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall’inizio del trattamento con Rebif. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

Informi il medico in caso di malattie

- del midollo osseo,
- renali,
- del fegato,
- cardiache,
- della tiroide,
- se ha avuto episodi di depressione,
- se ha avuto episodi di attacchi epilettici,

in modo che il medico possa monitorare strettamente il suo trattamento ed eventuali peggioramenti di queste condizioni.

Altri medicinali e Rebif

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare deve informare il medico se fa uso di antiepilettici o antidepressivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l’allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere alterata dalla stessa malattia di base o dalla terapia. Questo aspetto deve essere discusso con il medico nel caso la riguardi.

Rebif contiene sodio e alcool benzilico

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Questo medicinale contiene 1,0 mg di alcool benzilico per la dose da 0,2 mL e 2,5 mg di alcool benzilico per la dose da 0,5 mL. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l’acidosi metabolica).

3. Come usare Rebif

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Inizio del trattamento

Il trattamento inizia con un aumento graduale della dose (la cosiddetta “titolazione della dose”) nell’arco di 4 settimane, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati, si raccomanda:

- Durante le settimane uno e due, Rebif 8,8 microgrammi deve essere iniettato tre volte a settimana.
- Durante le settimane tre e quattro, Rebif 22 microgrammi deve essere iniettato tre volte a settimana.

Dalla quinta settimana in poi, dopo aver completato la fase iniziale, dovrà seguire il regime posologico abituale.

Dose

La dose abituale è di 44 microgrammi (12 milioni UI) tre volte a settimana.

Una dose inferiore, di 22 microgrammi (6 milioni UI), tre volte a settimana è consigliabile per i pazienti affetti da sclerosi multipla che non tollerano il dosaggio più elevato.

Rebif deve essere somministrato tre volte a settimana e, se possibile:

- negli stessi tre giorni di ciascuna settimana (almeno a distanza di 48 ore, ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì)
- alla stessa ora del giorno (preferibilmente la sera).

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni)

Non sono stati condotti studi clinici formali nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, sono disponibili alcuni dati clinici che suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti trattati con Rebif 22 microgrammi o con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Uso nei bambini (età inferiore a 2 anni)

L’uso di Rebif non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

- Rebif va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) utilizzando la penna preriempita chiamata “RebiDose”.
- Ogni RebiDose è monouso.
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, lei stesso, un parente, un amico o un assistente può somministrare il farmaco a casa usando la penna preriempita di Rebif.
- Prima dell’uso leggere attentamente quanto riportato nelle “Istruzioni per l’uso di RebiDose” fornite separatamente.

Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento.

Se usa più Rebif di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Rebif

Se non somministra una dose, continui il trattamento a partire dal giorno in cui la successiva dose è prevista. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rebif

Gli effetti di Rebif possono non manifestarsi immediatamente. Pertanto non deve interrompere il trattamento con Rebif ma proseguire con regolarità per raggiungere i risultati desiderati. In caso di dubbi circa i benefici della terapia, consulti il medico.

Non interrompa il trattamento senza avere prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico e interrompa il trattamento con Rebif se manifesta uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:

- **Gravi reazioni allergiche (ipersensibilità).** Qualora, subito dopo la somministrazione di Rebif, dovesse sentire un'improvvisa difficoltà nel respirare, che potrebbe comparire in associazione a edema al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, manifestazioni cutanee, prurito su tutto il corpo, ed un senso di debolezza o mancamento, si rivolga immediatamente al medico o ad un centro di pronto soccorso medico. Queste reazioni sono *rare* (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
- Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti possibili sintomi riferibili ad un **problema di natura epatica**: ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), prurito diffuso, perdita dell'appetito accompagnata da nausea e vomito e facilità alla formazione di lividi sulla pelle. I problemi gravi di natura epatica possono essere associati a segni aggiuntivi, come difficoltà di concentrazione, sonnolenza e confusione.
- La **depressione** è *comune* (può colpire fino a 1 persona su 10) nei pazienti trattati affetti da sclerosi multipla. Se si sente **depresso o se sviluppa ideazioni suicidarie**, contatti immediatamente il medico.

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Sintomi simil-influenzali**, come mal di testa, febbre, brividi, dolori muscolari ed articolari, affaticamento e nausea sono *molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10). Questi sintomi sono generalmente di lieve entità e sono più frequenti all'inizio del trattamento e diminuiscono con il suo proseguimento. Per ridurre questi sintomi il medico può prescriverle un antipiretico prima della somministrazione di una dose di Rebif e 24 ore dopo ciascuna iniezione.
- **Reazioni al sito di iniezione** quali arrossamento, edema, depigmentazione, infiammazione, dolore e lesioni cutanee sono *molto comuni*. Il manifestarsi di reazioni al sito di iniezione solitamente diminuisce con il tempo. Distruzione tissutale (necrosi), ascesso e nodulo al sito di iniezione sono *non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100). Per minimizzare il rischio di reazioni al sito di iniezione, legga le raccomandazioni in "Avvertenze e precauzioni". Il sito di iniezione può infettarsi (*non comune*); la pelle può diventare rigonfia, sensibile e indurita e l'intera area può essere molto dolorosa. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi, contatti il medico.

- Alcuni **esami di laboratorio** possono mostrare alterazioni. Questi cambiamenti generalmente non sono notati dal paziente (non ci sono sintomi), sono di solito reversibili e moderati e molto spesso non richiedono trattamenti particolari. Può diminuire il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi o delle piastrine, singolarmente (*molto comune*) o tutti i valori contemporaneamente (*raro*). Possibili sintomi dovuti a questi cambiamenti possono includere stanchezza, ridotta capacità di combattere infezioni, lividi o sanguinamento inspiegabile. La funzionalità epatica può essere alterata (*molto comune*). È stata anche riportata infiammazione del fegato (*non comune*). Tuttavia, se avverte sintomi che possono apparire riferibili a disturbi epatici, come perdita dell'appetito associata ad altri sintomi quali nausea, vomito o ittero contatti immediatamente il medico (vedere "Informi immediatamente il medico...").
- **La disfunzione tiroidea non è comune.** La ghiandola tiroidea può funzionare in eccesso o in difetto. Queste modifiche dell'attività tiroidea non vengono quasi mai avvertite dal paziente come sintomi, tuttavia il medico può raccomandare di effettuare delle analisi pertinenti.
- **Pseudo recidive di sclerosi multipla** (*frequenza non nota*). È possibile che all'inizio del trattamento con Rebif lei possa manifestare sintomi simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Per esempio, i suoi muscoli possono essere molto tesi o molto deboli non permettendole di muoversi come desidera. Talvolta questi sintomi sono associati a febbre o sintomi simil-influenzali descritti sopra. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi ne parli con il medico.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Diarrea, nausea, vomito
- Prurito, rash (eruzione cutanea)
- Dolore muscolare e articolare
- Affaticamento, febbre, brividi
- Caduta dei capelli

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- Orticaria
- Crisi epilettiche
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Difficoltà a respirare
- Coaguli di sangue come trombosi venosa profonda
- Disturbi della retina (fondo dell'occhio) come infiammazione o coaguli di sangue, con conseguenti problemi alla vista (disturbi della vista, perdita della vista)
- Aumento della sudorazione

Raro (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Tentativo di suicidio
- Gravi reazioni della pelle, alcune con lesioni della mucosa
- Trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.

- Lupus eritematoso iatrogeno: un effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di Rebif. I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore articolare, eruzione cutanea. Inoltre possono manifestarsi altri segni come febbre, calo ponderale e affaticamento. Generalmente, i sintomi scompaiono entro una o due settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione che possono ridurre la funzione renale. Se si manifestano qualcuno o tutti i seguenti sintomi:
 - urine schiumose
 - affaticamento
 - gonfiore, in particolare alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso
 informi il medico, perché questi possono essere segni di un possibile problema ai reni.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'interferone beta (frequenza non nota)

- Capogiri
- Nervosismo
- Perdita di appetito
- Vasodilatazione e palpitazione
- Irregolarità e/o alterazioni del flusso mestruale
- Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Rebif.
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo (pannicolite) che può causare una sensazione di pelle indurita ed eventualmente la formazione di chiazze o noduli rossi e dolorosi.

Non si deve interrompere o modificare la prescrizione senza aver consultato il medico.

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebif

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. (Fare attenzione a non porre il prodotto vicino al comparto del freezer, per evitare il congelamento accidentale).

È possibile conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni.

Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento, ad esempio se la soluzione non è più limpida o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebif

- Il principio attivo è l'interferone beta-1a.
 - Ogni penna preriempita da 8,8 microgrammi contiene 8,8 microgrammi di Interferone beta-1a (2,4 milioni UI).
 - Ogni penna preriempita da 22 microgrammi contiene 22 microgrammi di Interferone beta-1a (6 milioni UI).
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polossamero 188, L-metionina, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rebif e contenuto della confezione

Rebif 8,8 microgrammi è disponibile come soluzione iniettabile in penna preriempita per l'auto somministrazione. La penna preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,2 mL di soluzione.

Rebif 22 microgrammi è disponibile come soluzione iniettabile in penna preriempita per l'auto somministrazione. La penna preriempita è pronta per l'uso e contiene 0,5 mL di soluzione.

La soluzione di Rebif è da limpida ad opalescente.

Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi sono forniti in una confezione di inizio trattamento, che è concepita per l'uso durante le 4 settimane iniziali del trattamento, durante le quali è raccomandato un incremento graduale della dose di Rebif.

La confezione mensile di inizio trattamento contiene sei penne preriempite di Rebif 8,8 microgrammi e sei penne preriempite di Rebif 22 microgrammi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso di RebiDose

COME USARE REBIF PENNA PRERIEMPITA (RebiDose)

- Questa sezione spiega come usare RebiDose.
- Rebif va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea).
- Ogni RebiDose è monouso.
- La prima somministrazione (o le prime somministrazioni) deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Dopo un addestramento adeguato, lei stesso, un parente, un amico o un assistente può somministrare il farmaco a casa usando RebiDose. Se ha una qualsiasi domanda sull'iniezione, chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista.
- **Leggere attentamente le istruzioni riportate di seguito prima di usare RebiDose.**

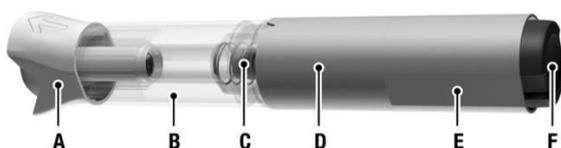
Materiali necessari

Per effettuare l'autoiniezione ha bisogno di:

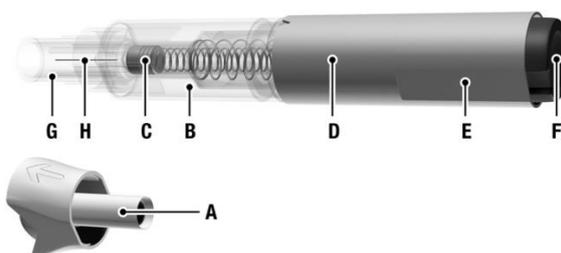
- un nuovo RebiDose
- batuffoli imbevuti di alcool o simili
- un batuffolo di cotone asciutto o una garza.

La figura seguente mostra i componenti di RebiDose.

Prima dell'iniezione



Dopo l'iniezione

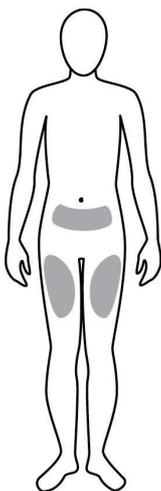


- A. Cappuccio
- B. Finestra trasparente
- C. Stantuffo
- D. Etichetta
- E. Corpo principale
- F. Pulsante
- G. Cilindro protettivo
- H. Ago

Prima di iniziare

- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Prenda RebiDose dalla confezione dopo aver tolto la copertura di plastica.
- Controlli l'aspetto di RebiDose attraverso la finestra trasparente. La soluzione deve essere da limpida ad opalescente, priva di particelle e di segni visibili di deterioramento. In presenza di particelle o di altri segni visibili di deterioramento, non usi la soluzione e chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Controlli la data di scadenza riportata sull'etichetta o sulla confezione di RebiDose (indicata con "Scad."). Non usi RebiDose se la data di scadenza è stata superata.

Dove iniettare RebiDose



- Scelta del sito d'iniezione. Il medico la informerà sulle possibili zone dove fare l'iniezione (zone adatte sono la parte alta della coscia e la parte inferiore dell'addome).
- Tenga nota e ruoti i siti di iniezione in modo tale che una stessa area non venga utilizzata per iniezioni troppo frequentemente, allo scopo di ridurre al minimo il danno alla cute (necrosi).
- NOTA: non scelga un'area che presenti indurimenti, nodosità o sia dolente; per qualunque chiarimento consulti il medico o un operatore sanitario qualificato.

Come iniettare RebiDose

- **Non** tolga il cappuccio finché non è pronto a effettuare l'iniezione.
- Prima dell'iniezione, usi un batuffolo imbevuto di alcool per pulire il sito di iniezione. Si assicuri che la pelle sia asciutta. Se un po' di alcool rimane sulla pelle, può sentire una sensazione pungente.



- Tenga con una mano RebiDose impugnando il corpo principale e con l'altra mano tolga il cappuccio.



- Appoggi RebiDose sul sito di iniezione formando un angolo retto (90 gradi). Spinga la penna sulla pelle finché sente resistenza. In questo modo si sblocca il pulsante.



- Mantenendo una sufficiente pressione sulla pelle, prema il pulsante con il pollice. Sentirà uno scatto che indica l'inizio dell'iniezione e lo stantuffo comincerà a muoversi. Tenga RebiDose premuto sulla pelle per almeno 10 secondi, in modo da iniettare tutto il medicinale. Dopo l'inizio dell'iniezione non è più necessario tenere il pulsante premuto con il pollice.



- Allontani RebiDose dal sito di iniezione. Il cilindro protettivo copre automaticamente l'ago e si blocca per proteggerla dall'ago.

Dopo l'iniezione



- Controlli attraverso la finestra trasparente per essere sicuro che lo stantuffo si sia spostato verso il basso, come indicato nella figura.
- Controlli che non sia rimasto del liquido. Se vi è del liquido, non tutto il medicinale è stato iniettato; in questo caso, consultate il medico o l'infermiere.

- Massaggi delicatamente il sito di iniezione con un batuffolo di cotone asciutto o con una garza.
- Non rimettere **mai** il cappuccio protettivo dell'ago su RebiDose già utilizzata. Questo perché l'ago è coperto dal cilindro protettivo. **Non inserire mai le dita nel cilindro protettivo.**
- RebiDose è monouso e non deve **mai** essere riutilizzato.
- Una volta finita l'iniezione, smaltire immediatamente RebiDose. Chieda al suo farmacista come smaltire RebiDose.

Per ulteriori informazioni si rivolga al medico, infermiere o farmacista.

Le presenti Istruzioni per l'uso sono state aggiornate nel: