Rebif®

(interferón beta-1a) para inyección subcutánea

EMD SERONO

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen la información necesaria para administrar REBIF de forma segura y eficaz. Consulte la Información completa sobre la prescripción de REBIF.

REBIF (interferón beta-1a) para inyección subcutánea

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1996

CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Advertencias y precauciones, microangiopatía trombótica (5.6) 10/2015

INDICACIONES Y USO

REBIF es un interferón beta indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple de tipos recurrentes, para reducir la frecuencia de brotes clínicos y retardar la acumulación de discapacidad física. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Únicamente para inyección subcutánea. (2.1)
- La dosis recomendada es 22 mcg o 44 mcg, inyectada por vía subcutánea tres veces por semana. (2.1)
- Ajuste gradual de la dosis: Por lo general, la dosis inicial debería ser el 20% de la dosis recetada tres veces por semana, que se aumentaría durante un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis recomendada de 22 mcg o 44 mcg inyectada por vía subcutánea tres veces por semana. (2.1)
- Los analgésicos y/o antipiréticos administrados los días de tratamiento pueden aliviar los síntomas pseudogripales. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 8.8 mcg en 0.2 mL, y 22 mcg o 44 mcg en 0.5 mL, en una jeringa precargada de dosis única. (3)
- Inyección: 8.8 mcg en 0.2 mL, y 22 mcg o 44 mcg en 0.5 mL, en un autoinyector de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, la albúmina humana o cualquier otro componente de la formulación. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Depresión y suicidio: Advierta a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier síntoma de depresión y/o idea de suicidio; debe tenerse en cuenta la suspensión de REBIF en caso de depresión. (5.1)
- Lesión hepática: Vigilar las pruebas de función hepática; controlar la presencia de signos y síntomas de lesión hepática en los pacientes; debe tenerse en cuenta la suspensión de REBIF en caso de lesión hepática. (5.2)
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas: Debe suspenderse la administración de REBIF en caso de anafilaxia. (5.3)
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluida necrosis: No debe administrarse REBIF en la zona afectada hasta que se haya curado totalmente; en caso de presentarse múltiples lesiones, debe suspenderse el uso de REBIF hasta la cicatrización de las lesiones cutáneas. (5.4)
- Disminución de los números de células en sangre periférica: Observación de los exámenes hematológicos completos. (5.5)
- Microangiopatía trombótica: Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica. Debe suspenderse la administración de REBIF en caso de presentarse síntomas clínicos y datos de laboratorio compatibles con microangiopatía trombótica (TMA). (5.6)
- Convulsiones: Vigilar si se presentan convulsiones al administrar REBIF a los pacientes, en especial a aquellos que tienen trastornos convulsivos preexistentes. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos controlados incluyeron trastornos en el lugar de la inyección, síntomas pseudogripales, dolor abdominal, depresión, elevación de las enzimas hepáticas y anomalías hematológicas. (6.1)

Para informar la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con EMD Serono al 1-800-283-8088 ext. 5563 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: En función de los datos en animales, puede causar daño fetal. (8.1)

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 11/2015

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1 Información de administración de la dosis
2.2 Instrucciones importantes sobre la administración
2.3 Premedicación para síntomas pseudogripales
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Depresión y suicidio
5.2 Lesión hepática
5.3 Anafilaxia y otras reacciones alérgicas
5.4 Reacciones en el lugar de la inyección, incluida necrosis
5.5 Disminución de los números de células en sangre periférica
5.6 Microangiopatía trombótica
5.7 Convulsiones
5.8 Análisis de laboratorio
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Inmunogenicidad
6.3 Experiencia posterior a la comercialización
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.3 Madres lactantes
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la Información completa sobre la prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

REBIF (interferón beta-1a) está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple de tipos recurrentes, para reducir la frecuencia de brotes clínicos y retardar la acumulación de discapacidad física.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de administración de la dosis

La dosis recomendada de REBIF es 22 mcg o 44 mcg, inyectada por vía subcutánea tres veces por semana. En lo posible, REBIF debe administrarse a la misma hora del día (de preferencia en las últimas horas de la tarde o en la noche) los mismos tres días (p. ej., lunes, miércoles y viernes) con un intervalo de por lo menos 48 horas entre una dosis y la siguiente, cada semana.

En general, los pacientes deben iniciar el tratamiento con el 20% de la dosis recetada tres veces por semana y la dosis debe aumentarse en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis deseada, ya sea 22 mcg tres veces por semana (véase la tabla 1) o 44 mcg tres veces por semana (véase la tabla 2). Los pacientes a los que se les recete la dosis deseada de 22 mcg tres veces por semana deben utilizar las jeringas precargadas para el ajuste gradual de la dosis.

Para las jeringas precargadas de REBIF y los autoinyectores REBIF Rebidose se ofrece un envase de ajuste de dosis (Titration Pack) que contiene 6 dosis de 8.8 mcg (0.2 mL) y 6 dosis de 22 mcg (0.5 mL), para utilizar durante el período de ajuste gradual de la dosis.

Tabla 1: Esquema de ajuste gradual de la dosis para una dosis recetada de 22 mcg*

Semana de uso	Dosis	Jeringa a utilizar	Cantidad de la jeringa
Ajuste de la semana 1	4.4 mcg	Jeringa de 8.8 mcg	Use la mitad de la jeringa
Ajuste de la semana 2	4.4 mcg	Jeringa de 8.8 mcg	Use la mitad de la jeringa
Ajuste de la semana 3	11 mcg	Jeringa de 22 mcg	Use la mitad de la jeringa
Ajuste de la semana 4	11 mcg	Jeringa de 22 mcg	Use la mitad de la jeringa
Semana 5 en adelante	22 mcg	Jeringa o autoinyector de 22 mcg	Use la jeringa o el autoinyector completos

* Solamente pueden usarse las jeringas precargadas, no los autoinyectores, para ajustar gradualmente la dosis hasta la dosis recetada de 22 mcg.

Tabla 2: Esquema de ajuste gradual de la dosis para una dosis recetada de 44 mcg**

Semana de uso	Dosis	Jeringa o autoinyector a utilizar	Cantidad de la jeringa o del autoinyector
Ajuste de la semana 1	8.8 mcg	Jeringa o autoinyector de 8.8 mcg	Use la jeringa o el autoinyector completos
Ajuste de la semana 2	8.8 mcg	Jeringa o autoinyector de 8.8 mcg	Use la jeringa o el autoinyector completos
Ajuste de la semana 3	22 mcg	Jeringa o autoinyector de 22 mcg	Use la jeringa o el autoinyector completos
Ajuste de la semana 4	22 mcg	Jeringa o autoinyector de 22 mcg	Use la jeringa o el autoinyector completos
Semana 5 en adelante	44 mcg	Jeringa o autoinyector de 44 mcg	Use la jeringa o el autoinyector completos

** Pueden usarse las jeringas precargadas o los autoinyectores para ajustar gradualmente la dosis hasta la dosis recetada de 44 mcg.

Es posible que la disminución de los números de células en sangre periférica o los resultados elevados en las pruebas de función hepática requieran de la reducción de la dosis o la suspensión de la administración de REBIF hasta que se resuelva la toxicidad *[véanse Advertencias y precauciones (5.2, 5.5) y Reacciones adversas (6)]*.

2.2 Instrucciones importantes sobre la administración

REBIF debe ser utilizado bajo la dirección y supervisión de un médico. Se recomienda que médicos o profesionales médicos cualificados capaciten a los pacientes en la técnica adecuada para autoadministrarse inyecciones subcutáneas con la jeringa precargada o el dispositivo para inyección aprobados para usarse con REBIF. La profundidad de la inyección para el autoinyector REBIF Rebidose está fijada en 8 mm; el proveedor de atención médica debe establecer la técnica para la inyección.

La inyección inicial debe aplicarse bajo la supervisión de un proveedor de atención médica debidamente cualificado.

Al paciente o a su cuidador deben dárseles las instrucciones apropiadas para que el paciente u otra persona apliquen la inyección, además de un repaso detenido de la Guía del Medicamento de REBIF y las Instrucciones de Uso del autoinyector REBIF Rebidose que vienen con el producto. Los usuarios deben demostrar su habilidad en todos los aspectos de la inyección antes de utilizarla por su cuenta. Si un paciente va a autoadministrarse REBIF, debe evaluarse su capacidad física y cognitiva para ponerse inyecciones a sí mismo y desechar debidamente las jeringas precargadas o los autoinyectores REBIF Rebidose. Los pacientes con carencias neurológicas graves no deben administrarse inyecciones por sí solos sin la ayuda de un cuidador capacitado.

Recomiende a los pacientes y cuidadores:

- Inspeccionar REBIF visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de la administración.
- Practicar una técnica aséptica para administrar REBIF.
- Alternar el lugar de la inyección con cada dosis para disminuir al mínimo el riesgo de reacciones graves o necrosis en el lugar de la inyección *[véase Advertencias y precauciones (5.4)]*.
- Utilizar un recipiente resistente a la punción para desechar las agujas, las jeringas precargadas y los autoinyectores REBIF Rebidose usados.
- No volver a usar agujas, jeringas ni autoinyectores REBIF Rebidose.

2.3 Premedicación para síntomas pseudogripales

El uso simultáneo de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a aliviar los síntomas pseudogripales asociados a REBIF en los días de tratamiento.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 8.8 mcg en 0.2 mL, en una jeringa precargada graduada y de dosis única de REBIF.
- Inyección: 22 mcg en 0.5 mL, en una jeringa precargada graduada y de dosis única de REBIF.
- Inyección: 44 mcg en 0.5 mL, en una jeringa precargada graduada y de dosis única de REBIF.
- Inyección: 8.8 mcg en 0.2 mL, en un autoinyector REBIF Rebidose precargado de dosis única.
- Inyección: 22 mcg en 0.5 mL, en un autoinyector REBIF Rebidose precargado de dosis única.
- Inyección: 44 mcg en 0.5 mL, en un autoinyector REBIF Rebidose precargado de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

REBIF está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, la albúmina humana o cualquier otro componente de la formulación.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Depresión y suicidio

REBIF (interferón beta-1a) debe administrarse con cautela a pacientes que sufran de depresión, una afección frecuente entre las personas que tienen esclerosis múltiple. Se ha comunicado una mayor frecuencia de depresión, ideas e intentos de suicidio en pacientes tratados con compuestos de interferón como REBIF. Además, ha habido informes posteriores a la comercialización sobre casos de suicidio en pacientes tratados con REBIF. Debe advertirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier síntoma de depresión y/o idea de suicido al médico recetador. Si algún paciente comienza a presentar depresión, debe considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento con REBIF.

5.2 Lesión hepática

Rara vez se han comunicado casos de lesión hepática grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática que han requerido trasplante de hígado, en pacientes tratados con REBIF. Los síntomas de disfunción hepática comenzaron entre uno y seis meses después de iniciado el tratamiento con REBIF. Si aparece ictericia u otros síntomas de disfunción hepática, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con REBIF debido a la posibilidad de una rápida evolución a insuficiencia hepática.

La elevación asintomática de las transaminasas hepáticas (especialmente la SGPT) es frecuente en el tratamiento con interferones *[véase Reacciones adversas (6.1)]*. El tratamiento con REBIF debe iniciarse con cautela en pacientes que tengan hepatopatía activa, alcoholismo, aumento de SGPT en suero (> 2.5 veces el límite superior de lo normal) o antecedentes de hepatopatía significativa. Además, antes de la administración de REBIF o al agregar nuevos fármacos al tratamiento de pacientes que ya lo reciben, debe sopesarse el posible riesgo de utilizar REBIF en politerapia con productos que han demostrado causar hepatotoxicidad. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de REBIF si la SGPT se eleva por encima de 5 veces el límite superior de lo normal. Una vez que se hayan normalizado las concentraciones enzimáticas, la dosis puede volver a aumentarse gradualmente *[véanse Advertencias y precauciones (5.8); y Posología y forma de administración (2.1)]*.

5.3 Anafilaxia y otras reacciones alérgicas

Se han comunicado casos de anafilaxia como complicación infrecuente al usar REBIF. También se ha informado de otras reacciones alérgicas, como erupción cutánea y urticaria; estas reacciones han variado de leves a intensas, sin guardar una relación clara con la dosis o la duración de la exposición. Después del uso prolongado se han producido varias reacciones alérgicas, algunas de ellas intensas. Debe suspenderse la administración de REBIF en caso de anafilaxia.

5.4 Reacciones en el lugar de la inyección, incluida necrosis

En ensayos clínicos controlados, las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con REBIF (92% en el grupo de 44 mcg y 89% en el grupo de 22 mcg) que en los pacientes tratados con placebo (39%), y con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con REBIF (83%) que en los pacientes tratados con AVONEX (28%). La necrosis en el lugar de la inyección también se presentó con más frecuencia en los pacientes tratados con REBIF (3% en el grupo de 44 mcg y 1% en el grupo de 22 mcg) que en los pacientes tratados con placebo (0) durante los dos años de tratamiento. Todos los acontecimientos se resolvieron con tratamiento conservador.

En el contexto posterior a la comercialización se han notificado reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor, eritema, edema, celulitis, abscesos y necrosis en el lugar de la inyección. Algunas reacciones se produjeron después de más de 2 años de haber comenzado a utilizar REBIF. La necrosis se presentó en un solo lugar y en varios lugares donde se aplicó la inyección. Para algunos casos de necrosis en el lugar de la inyección fue necesario el tratamiento con antibióticos intravenosos y la intervención quirúrgica (desbridamiento y uso de injertos de piel).

Se debería evaluar periódicamente que el paciente comprenda y use los procedimientos y las técnicas asépticas de aplicación de la inyección. Debe advertirse a los pacientes sobre la importancia de alternar los lugares de la inyección con cada dosis y de no volver a utilizar las jeringas. Se debe recomendar a los pacientes que no se apliquen la inyección en una zona inflamada, edematosa, eritematosa, equimótica o que presente otros signos de infección. Deben notificarse estos signos de inmediato a un profesional de la salud.

5.5 Disminución de los números de células en sangre periférica

Se ha notificado disminución de los números de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, incluida pancitopenia, en pacientes tratados con REBIF. En ensayos clínicos controlados, la leucopenia se presentó con más frecuencia en los pacientes tratados con REBIF (36% en el grupo de 44 mcg y 28% en el grupo de 22 mcg) que en los pacientes tratados con placebo (14%), y con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con REBIF (6%) en comparación con los pacientes tratados con AVONEX (<1%). Se produjo trombocitopenia y anemia con más frecuencia en los pacientes tratados con la dosis de 44 mcg de REBIF (8% y 5%, respectivamente) que en los pacientes tratados con placebo (2% y 3%, respectivamente). En un análisis combinado de 7 ensayos controlados con placebo en los que se utilizaron dosis de REBIF de 22 mcg o 44 mcg, el índice de pancitopenia (en sujetos con valores basales normales que tuvieron valores en los análisis de laboratorio inferiores al límite inferior de lo normal para todos los 3 parámetros hematológicos en forma simultánea) fue mayor en el grupo de REBIF total (5.5 por cada 1000 años sujeto) que en el grupo de placebo (1.2 por cada 1000 años sujeto). Se debe controlar la presencia de síntomas o signos de disminución del número de células sanguíneas en los pacientes. También se recomienda controlar los exámenes hematológicos completos y la fórmula leucocítica *[véanse Posología y forma de administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.8)]*.

5.6 Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (TMA), incluso púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico, algunos de ellos mortales, con el uso de productos con interferón beta, incluido REBIF. Los casos se han notificado varias semanas o años después de iniciado el tratamiento con productos con interferón beta. Debe suspenderse la administración de REBIF en caso de presentarse síntomas clínicos y datos de laboratorio compatibles con TMA, y se debe tratar según indicación clínica.

5.7 Convulsiones

Debe procederse con cautela al administrar REBIF a pacientes que tengan trastornos convulsivos preexistentes. En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización, el uso de interferones beta, incluido REBIF, se ha asociado temporalmente a convulsiones.

5.8 Análisis de laboratorio

Además de los análisis de laboratorio requeridos habitualmente para la observación de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar exámenes de hematología y función hepática en intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) después del inicio del tratamiento con REBIF y periódicamente de allí en adelante, en ausencia de síntomas clínicos. Los pacientes con mielosupresión podrían requerir una observación más intensiva de los resultados de los exámenes hematológicos completos, que incluyan fórmula leucocítica y número de plaquetas *[véanse Posología y forma de administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.5)]*. Algunos pacientes tratados con REBIF han presentado nuevas anomalías tiroideas o el empeoramiento de dichas anomalías. Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea cada 6 meses en pacientes con antecedentes de disfunción de tiroides o según se indique por razones clínicas.

6 REACCIONES ADVERSAS

En la sección *Advertencias y precauciones* de la Información sobre la prescripción se analizan más detalladamente las siguientes reacciones adversas:

- Depresión y suicidio [*véase Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Lesión hepática [*véase Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas [*véase Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluida necrosis [*véase Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Disminución de los números de células en sangre periférica [*véase Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Microangiopatía trombótica [*véase Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Convulsiones [*véase Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Análisis de laboratorio [*véase Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente diversas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de REBIF no pueden compararse directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otros fármacos, y podrían no representar los índices observados en la práctica.

Un total de 712 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en dos ensayos clínicos controlados se administraron REBIF (22 mcg o 44 mcg administrados tres veces por semana) *[véase Estudios clínicos (14)]*. Las edades oscilaban entre los 18 y 55 años. Casi tres cuartas partes de los pacientes fueron mujeres, y más del 90% de raza blanca, lo cual refleja en gran medida la demografía general de la población de pacientes con esclerosis múltiple.

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente fueron trastornos en el lugar de la inyección, síntomas pseudogripales (dolor de cabeza, fatiga, fiebre, escalofríos, dolor en el pecho o la espalda, mialgia), dolor abdominal, depresión, elevación de las enzimas hepáticas y anomalías hematológicas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia que requirieron intervención clínica (p. ej., suspensión de REBIF, ajuste de la dosis o necesidad de medicamentos concomitantes para tratar una reacción adversa) fueron trastornos en el lugar de la inyección, síntomas pseudogripales y elevación de las enzimas hepáticas *[véase Advertencias y precauciones (5)]*.

El estudio 1 fue un estudio controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron pacientes con EMRR tratados con la dosis de 22 mcg (n=189) o de 44 mcg (n=184) de REBIF, o con placebo (n=187). En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio que se produjeron con una incidencia al menos un 2% mayor en los dos grupos tratados con REBIF que en el grupo que recibió placebo.

Tabla 3. Reacciones adversas y anomalías de laboratorio observadas en el estudio 1

Sistema corporal Término preferido	Placebo tres veces por semana (n=187) %	REBIF 22 mcg tres veces por semana (n=189) %	REBIF 44 mcg tres veces por semana (n=184) %
CUERPO EN SU TOTALIDAD			
Síntomas pseudogripales	51	56	59
Dolor de cabeza	63	65	70
Fatiga	36	33	41
Fiebre	16	25	28
Escalofríos	5	6	13
Dolor en el pecho	5	6	8
Malestar general	1	4	5
TRASTORNOS EN EL LUGAR DE LA INYECCIÓN			
Reacción en el lugar de la inyección	39	89	92
Necrosis en el lugar de la inyección	0	1	3
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO			
Hipertonía	5	7	6
Anomalías de la coordinación	2	5	4
Convulsiones	2	5	4
Somnolencia	1	4	5
TRASTORNOS ENDOCRINOS			
Trastorno tiroideo	3	4	6
TRASTORNOS DEL APARATO DIGESTIVO			
Dolor abdominal	17	22	20
Sequedad bucal	1	1	5
TRASTORNOS HEPÁTICOS Y DEL SISTEMA BILIAR			
Aumento de SGPT	4	20	27
Aumento de SGOT	4	10	17
Bilirrubinemia	1	3	2
TRASTORNOS DEL APARATO LOCOMOTOR			
Mialgia	20	25	25
Dolor en la espalda	20	23	25
Dolor esquelético	10	15	10
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS			
Leucopenia	14	28	36
Linfadenopatía	8	11	12
Trombocitopenia	2	2	8
Anemia	3	3	5
TRASTORNOS CUTÁNEOS			
Erupción eritematosa	3	7	5
Erupción maculopapulosa	2	5	4
Hiperhidrosis	2	4	4
TRASTORNOS DEL APARATO URINARIO			
Micción frecuente	4	2	7
Incontinencia urinaria	2	4	2
TRASTORNOS DE LA VISIÓN			
Anomalías de la visión	7	7	13
Xeroftalmia	0	3	1

Las reacciones adversas en el estudio 2, un estudio con control activo de 1 año de duración (frente a interferón beta-1a, 30 mcg, administrado una vez por semana mediante inyección intramuscular, n=338) en el que participaron 339 pacientes con EM tratados con REBIF, en general fueron similares a las del estudio 1, teniendo en cuenta la disparidad de las duraciones de los estudios.

6.2 Inmunogenicidad

Se han observado casos de anafilaxia y otras reacciones alérgicas en asociación al uso de REBIF *[véase Advertencias y precauciones (5.3)]*. Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se presente inmunogenicidad. En el estudio 1, la presencia de anticuerpos neutralizantes (AcN) contra REBIF se determinó mediante la recolección y el análisis de muestras de suero antes del estudio y en intervalos de 6 meses durante los 2 años que duró el ensayo clínico. En una o varias ocasiones durante el estudio se detectaron AcN séricos en 59/189 (31%) y 45/184 (24%) de los pacientes tratados, respectivamente, con dosis de REBIF de 22 y 44 mcg tres veces por semana. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados analíticos se consideraron positivos para anticuerpos contra REBIF mediante un ensayo antiviral de efecto citopático, y dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad de dicho ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de AcN en un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de las muestras, el momento de la toma de muestras, el uso de medicamentos concomitantes y la presencia de enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra REBIF con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría prestarse a interpretaciones erróneas.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de REBIF posterior a la aprobación. Como estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia ni establecer la relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos autoinmunitarios: Lupus eritematoso provocado por fármacos, hepatitis autoinmunitaria.

Trastornos hemáticos y del sistema linfático: Púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS).

Trastornos oculares: Trastornos vasculares retinianos (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos u obstrucción de la arteria o vena retiniana).

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos: Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C para el embarazo

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. REBIF debe administrarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

En un estudio en macacos hembra preñadas, se administró interferón beta diariamente (en dosis intramusculares de aproximadamente 1, 2 y 7 veces la dosis humana semanal acumulada recomendada máxima, sobre la base de la superficie corporal), ya sea durante el período de organogénesis o más adelante en la preñez (desde el día 90 de gestación hasta el término). No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se presenten efectos adversos debido a la pequeña cantidad de animales evaluados (seis por grupo de dosis en cada período de desarrollo).

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si REBIF se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe ser prudente al administrar REBIF a mujeres que estén amamantando.

8.4 Uso pediátrico

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos realizados con REBIF no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si las personas de edad avanzada responden de manera diferente de los sujetos más jóvenes. En general, para un paciente de edad avanzada se debe seleccionar la dosis con cuidado, comenzando generalmente por las dosis más bajas del intervalo de administración y tomando en cuenta la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o de otras farmacoterapias.

11 DESCRIPCIÓN

REBIF (interferón beta-1a) es una glucoproteína purificada de 166 aminoácidos, con un peso molecular de aproximadamente 22,500 daltons. Se elabora a partir de tecnología de ADN recombinante con células de ovario de hámster chino diseñadas genéticamente en las cuales se ha introducido el gen del interferón beta humano. La secuencia de aminoácidos de REBIF es idéntica a la del interferón beta humano obtenido de fibroblastos naturales. Tanto el interferón beta natural como el interferón beta-1a (REBIF) están glucosilados, y ambos contienen un único grupo de carbohidratos complejos ligado a N.

Según un patrón de referencia calibrado con el patrón de interferón beta natural de la Organización Mundial de la Salud (Segundo Patrón Internacional de Interferón, Fibroblasto Humano GB 23 902 531), REBIF tiene una actividad antiviral específica cercana a 270 millones de unidades internacionales (MUI) por mg de interferón beta-1a; dicha actividad se determinó concretamente mediante un bioensayo de efecto citopático *in vitro* con células de epitelio amniótico humano (línea celular WISH) y el virus de la estomatitis vesicular. REBIF 8.8 mcg, 22 mcg y 44 mcg contienen aproximadamente 2.4 millones de unidades internacionales, 6 millones de unidades internacionales o 12 millones de unidades internacionales, respectivamente, de actividad antiviral al utilizar este método.

REBIF (interferón beta-1a) está formulado como solución estéril en una jeringa precargada o un autoinyector REBIF Rebidose para inyección subcutánea (s.c.). En cada 0.5 mL (0.5 cc) de REBIF hay ya sea 22 o 44 mcg de interferón beta-1a, 2 o 4 mg de albúmina (humana), 27.3 mg de manitol, 0.4 mg de acetato de sodio y agua para inyectables. En cada 0.2 mL (0.2 cc) de REBIF hay 8.8 mcg de interferón beta-1a, 0.8 mg de albúmina (humana), 10.9 mg de manitol, 0.16 mg de acetato de sodio y agua para inyectables.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos mediante los cuales REBIF (interferón beta-1a) ejerce sus efectos terapéuticos en los pacientes con esclerosis múltiple.

12.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones entre las concentraciones de interferón beta-1a en suero y las actividades farmacodinámicas cuantificables con los mecanismos mediante los cuales REBIF ejerce su efecto en la esclerosis múltiple. No se han observado efectos relacionados con el sexo en los parámetros farmacodinámicos.

12.3 Farmacocinética

No se ha estudiado la farmacocinética de REBIF (interferón beta-1a) en personas que tienen esclerosis múltiple. En sujetos sanos, una única inyección subcutánea (s.c.) de 60 mcg de Rebif (formulación líquida) ocasionó una concentración máxima ($C_{máx}$) en suero de 5.1 ± 1.7 UI/mL (media ± DE), acompañada de una mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) en suero de 16 horas. La semivida ($t_{1/2}$) de eliminación en suero fue de 69 ± 37 horas; el área bajo la curva de concentración en suero en función del tiempo (AUC) de cero a 96 horas fue de 294 ± 81 UI h/mL. Tras la administración de inyecciones s.c. en días alternos a sujetos sanos, se observó un aumento en el AUC de un 240%, aproximadamente; esto sugiere que el interferón beta-1a se acumula como resultado de administraciones repetidas. El aclaramiento total es de aproximadamente 33-55 L/hora. No se han observado efectos relacionados con el sexo en los parámetros farmacocinéticos. No se ha establecido la farmacocinética de REBIF en pacientes pediátricos y geriátricos, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: No se ha evaluado el potencial cancerígeno de REBIF en animales.

Mutagénesis: El interferón beta fue negativo en la prueba bacteriana de mutación inversa (Ames) *in vitro* y en un análisis citogenético *in vitro* en linfocitos humanos, en presencia y ausencia de activación metabólica.

Deterioro de la fertilidad: En estudios realizados en macacos hembra con ciclos menstruales normales, que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de interferón beta durante seis meses en dosis de hasta 9 veces la dosis humana semanal recomendada (sobre la base de la superficie corporal), no se observó ningún efecto ni en los ciclos menstruales ni en los niveles de estradiol en suero. En monos machos, las mismas dosis de interferón beta no causaron efectos adversos apreciables en el recuento, la motilidad, la morfología o la función de los espermatozoides.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de REBIF en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en dos estudios multicéntricos.

El estudio 1 fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo en el que participaron pacientes que tenían esclerosis múltiple desde hacía al menos un año, presentaban puntuaciones de entre 0 y 5 en la Escala Ampliada de Estado de Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale,* EDSS) de Kurtzke, y habían sufrido al menos dos brotes agudos en los 2 años anteriores. Se excluyó del estudio a pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria. Los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas de placebo (n = 187), REBIF 22 mcg (n = 189) o REBIF 44 mcg (n = 184) administradas tres veces por semana durante dos años. Las dosis de los fármacos en estudio administradas a cada paciente del estudio se aumentaron progresivamente durante las primeras 4 a 8 semanas hasta llegar a su objetivo *[véase Posología y forma de administración (2.1)]*.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de brotes clínicos. Asimismo, se evaluaron numerosos criterios secundarios de valoración de la eficacia, tales como parámetros relacionados con los brotes, efectos del tratamiento en la progresión de la discapacidad y parámetros relacionados con la resonancia magnética (RM). Se definió la progresión de la discapacidad como un aumento de al menos un punto en la puntuación de la EDSS, mantenido como mínimo durante 3 meses. Se realizaron exámenes neurológicos cada 3 meses, durante presuntos brotes, y al mismo tiempo que las RM. Todos los pacientes se sometieron a RM de densidad de protones ponderada en T2 (DP/T2) al inicio del estudio y cada 6 meses. Un subconjunto de 198 pacientes se sometió a RM DP/T2 y RM ponderada en T1 potenciada con gadolinio (Gd) una vez al mes durante los primeros 9 meses. De los 560 pacientes inscritos, 533 (95%) proporcionaron datos durante 2 años y 502 (90%) recibieron el fármaco en estudio durante 2 años.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla 4 y la figura 1. REBIF en dosis de 22 y 44 mcg administrado tres veces por semana redujo significativamente el número de brotes por paciente en comparación con el placebo. Las diferencias entre los grupos que recibieron 22 y 44 mcg no fueron significativas (p >0.05).

Se desconoce la relación exacta entre los resultados de las RM y el estado clínico de los pacientes. A menudo, los cambios en el área de las lesiones no guardan relación con los cambios en la progresión de la discapacidad. No se ha evaluado el valor pronóstico de los resultados de las RM en estos estudios.

Tabla 4: Criterios de valoración clínica y de RM del estudio 1

	Placebo	REBIF 22 mcg	REBIF 44 mcg
	n = 187	n = 189	n = 184
Relacionados con los brotes			
Número medio de brotes por paciente durante 2 años[1,2]	2.56	1.82**	1.73***
(Reducción porcentual)		(29%)	(32%)
Porcentaje (%) de pacientes sin brotes al cabo de 2 años[3]	15%	25%*	32%***
Mediana del tiempo hasta el primer brote (meses)[1,4]	4.5	7.6**	9.6***
RM	n = 172	n = 171	n = 171
Mediana del cambio porcentual (%) del área de lesiones según RM DP/T2 al cabo de 2 años[5]	11.0%	−1.2%***	−3.8%***
Mediana del número de lesiones activas por paciente, por RM (DP/T2; cada 6 meses)[5]	2.25	0.75***	0.5***

* p<0.05 frente al placebo ** p<0.001 frente al placebo

*** p<0.0001 frente al placebo

(1) Análisis por intención de tratar.

(2) Modelo de regresión de Poisson ajustado según el centro y el tiempo de permanencia en el estudio.

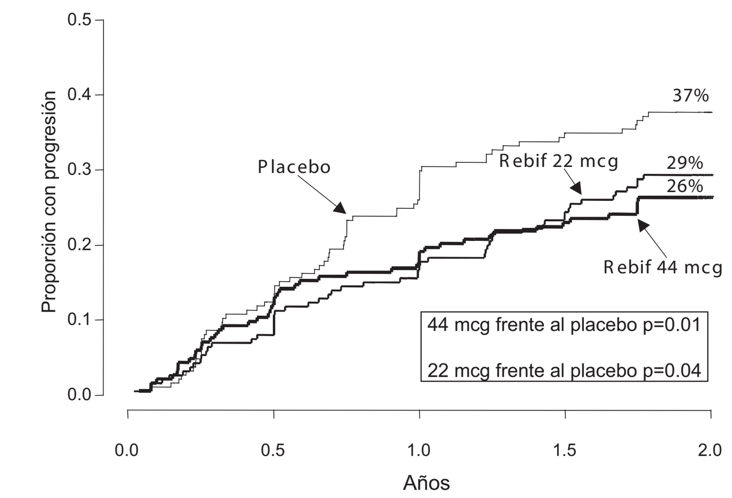
(3) Regresión logística ajustada según el centro. Se excluyó de este análisis a los pacientes que abandonaron el seguimiento antes de un brote. (El análisis incluyó 185, 183 y 184 pacientes a los que se les administró placebo, 22 mcg de REBIF y 44 mcg de REBIF tres veces por semana, respectivamente).

(4) Modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado según el centro.

(5) ANOVA en rangos ajustados según el centro. Se excluyó de este análisis a los pacientes a los que les faltaban RM.

El tiempo hasta el comienzo de la progresión de la discapacidad mantenida por tres meses fue significativamente mayor en los pacientes tratados con REBIF que en los que recibieron placebo. En la figura 1 se ilustran los cálculos de Kaplan-Meier de las proporciones de pacientes con discapacidad mantenida.

Figura 1: Proporciones de pacientes con progresión de la discapacidad mantenida



No se han establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con REBIF administrado durante más de 2 años.

El estudio 2 fue un ensayo aleatorizado, abierto, con enmascaramiento del evaluador y comparador activo. Reunieron los requisitos de inclusión los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, cuyas puntuaciones en la EDSS variaron entre 0 y 5.5, y que tuvieron al menos 2 brotes en los 2 años anteriores. Se excluyó del estudio a pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran tratamiento con REBIF 44 mcg tres veces por semana mediante inyecciones subcutáneas (n=339) o AVONEX 30 mcg una vez por semana mediante inyecciones intramusculares (n=338). El estudio duró 48 semanas.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que no habían tenido ningún brote al cabo de 24 semanas. El criterio secundario de valoración principal fue el número medio por paciente y por RM de lesiones distintas activas combinadas en la RM hasta las 24 semanas; se definió una lesión como aquella que presentara actividad según T1 o T2. Cada tres meses, un neurólogo que desconocía la asignación de los tratamientos realizó exámenes neurológicos. Los pacientes tuvieron consultas una vez al mes y recibieron llamadas telefónicas a mediados de mes para indagar sobre posibles brotes. En caso de un presunto brote, se evaluó al paciente mediante un examen neurológico. Una vez al mes se realizaron RM, que fueron analizadas con enmascaramiento del tratamiento.

Al cabo de 24 y 48 semanas, los pacientes tratados con REBIF 44 mcg tres veces por semana tuvieron mayores probabilidades de no presentar recurrencias que los pacientes tratados con AVONEX 30 mcg una vez por semana (tabla 5). Este estudio no respalda ninguna conclusión sobre los efectos en la acumulación de discapacidad física.

Tabla 5: Resultados clínicos y de RM del estudio 2

	REBIF 44 mcg	AVONEX 30 mcg	Diferencia absoluta	Riesgo de recurrencia con REBIF en comparación con AVONEX
Recurrencias	N=339	N=338		
Proporción de pacientes sin recurrencias al cabo de 24 semanas[1]	75%*	63%	12% (IC del 95%: 5%, 19%)	0.68 (IC del 95%: 0.54, 0.86)
Proporción de pacientes sin recurrencias al cabo de 48 semanas	62%**	52%	10% (IC del 95%: 2%, 17%)	0.81 (IC del 95%: 0.68, 0.96)
RM (hasta 24 semanas)	N=325	N=325		
Mediana del número medio de lesiones distintas combinadas en la RM por paciente y por RM[2] (percentiles 25 y 75)	0.17* (0.00, 0.67)	0.33 (0.00, 1.25)		

* p <0.001 (REBIF frente a AVONEX)

** p = 0.009 (REBIF frente a AVONEX)

(1) Modelo de regresión logística ajustado según el tratamiento y el centro; análisis por intención de tratar.

(2) Modelo ANCOVA no paramétrico, ajustado según el tratamiento y el centro, con una única covariable (lesiones distintas combinadas al comienzo del estudio).

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

REBIF se suministra en forma de solución estéril sin conservantes, disponible en las siguientes presentaciones:

Jeringas precargadas:

Envase de ajuste de dosis REBIF (interferón beta-1a) Titration Pack, NDC 44087-8822-1

- Seis jeringas precargadas de REBIF 8.8 mcg y seis jeringas precargadas de REBIF 22 mcg

Jeringa precargada de REBIF (interferón beta-1a) 22 mcg

- Doce jeringas precargadas de REBIF 22 mcg, NDC 44087-0022-3

Jeringa precargada de REBIF (interferón beta-1a) 44 mcg

- Doce jeringas precargadas de REBIF 44 mcg, NDC 44087-0044-3

Autoinyectores REBIF Rebidose:

Envase de ajuste de dosis REBIF Rebidose (interferón beta-1a) Titration Pack, NDC 44087-0188-1

- Seis autoinyectores REBIF Rebidose de 8.8 mcg con botones de inyector de color verde lima y seis autoinyectores REBIF Rebidose de 22 mcg con botones de inyector de color amarillo.

Autoinyector REBIF Rebidose (interferón beta-1a) 22 mcg

- Doce autoinyectores REBIF Rebidose de 22 mcg con botones de inyector de color amarillo, NDC 44087-3322-1

Autoinyector REBIF Rebidose (interferón beta-1a) 44 mcg

- Doce autoinyectores REBIF Rebidose de 44 mcg con botones de inyector de color verde azulado, NDC 44087-3344-1

REBIF debe conservarse refrigerado a temperaturas de entre 36 y 46 °F (2 y 8 °C). NO LO CONGELE. De ser necesario, REBIF puede conservarse a temperaturas de entre 36 y 77 °F (2 y 25 °C) durante un máximo de 30 días, y al abrigo del calor y la luz; pero se prefiere la refrigeración.

No debe emplearse una vez transcurrida la fecha de vencimiento impresa en los envases. REBIF no contiene conservantes. Cada jeringa precargada y cada autoinyector REBIF Rebidose están diseñados para un solo uso. Deben desecharse las partes sobrantes del producto.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Consulte el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del Medicamento).

Comunique a los pacientes la disponibilidad de la Guía del Medicamento e indíqueles que lean la Guía del Medicamento antes de utilizar REBIF. Dígales a los pacientes que se administren REBIF únicamente según lo recetado.

Depresión y suicidio

Advierta a los pacientes que se han notificado casos de depresión, ideas de suicidio y suicidio al utilizar REBIF. Informe a los pacientes sobre los síntomas de depresión e ideas de suicidio, e indíqueles que deben notificar de inmediato a su proveedor de atención médica la manifestación de cualquiera de estos síntomas *[véase Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Lesión hepática

Advierta a los pacientes que se han notificado casos de lesión hepática grave, incluida insuficiencia hepática, al utilizar REBIF. Informe a los pacientes sobre los síntomas de lesión hepática, e indíqueles que deben notificar estos síntomas de inmediato a su proveedor de atención médica *[véase Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Anafilaxia y otras reacciones alérgicas

Advierta a los pacientes sobre los síntomas de reacciones alérgicas y anafilaxia, e indíqueles que deben obtener atención médica de inmediato si se manifiestan estos síntomas *[véase Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Reacciones en el lugar de la inyección, incluida necrosis

Advierta a los pacientes que el tratamiento con REBIF produce reacciones en el lugar de la inyección en la mayoría de los pacientes y que puede presentarse necrosis en el lugar de la inyección *[véase Advertencias y precauciones (5.4)]*. Dígales a los pacientes que avisen de inmediato sobre cualquier agrietamiento de la piel, que puede estar asociado a pigmentación negro-azulada, hinchazón o drenaje de líquido del lugar de la inyección, antes de seguir con el tratamiento con REBIF.

Para disminuir al mínimo el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección, informe a los pacientes la importancia de alternar los lugares de la inyección con cada dosis y el uso de una técnica de inyección aséptica *[véase Posología y forma de administración (2.2)]*. Advierta a los pacientes que no vuelvan a usar agujas o jeringas, y enséñeles los procedimientos de eliminación segura. Dé instrucciones apropiadas para que el paciente se aplique la inyección de REBIF o REBIF Rebidose, además de un repaso detenido de la Guía del Medicamento de REBIF.

Disminución de los números de células en sangre periférica

Advierta a los pacientes que es posible que disminuyan los números de células en sangre periférica, incluidos los números de glóbulos blancos, los números de glóbulos rojos y los números de plaquetas, y que se controlarán los números de células sanguíneas durante el tratamiento con REBIF. Informe a los pacientes que tal vez sea más probable que contraigan infecciones, anemia o que corran el riesgo de sangrado; dígales que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si se presenta cualquiera de estas reacciones adversas *[véase Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Convulsiones

Dígales a los pacientes que notifiquen las convulsiones de inmediato a su proveedor de atención médica *[véase Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Síntomas pseudogripales

Avise a los pacientes que es frecuente presentar síntomas pseudogripales después de comenzar el tratamiento con REBIF. Advierta a los pacientes que el uso simultáneo de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a reducir los síntomas pseudogripales en los días de tratamiento *[véase Posología y forma de administración (2.3)]*.

Riesgo para el embarazo

Advierta a los pacientes que no debe utilizarse REBIF durante el embarazo, a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo para el feto *[véase Uso en poblaciones específicas (8.1)]*. Por lo tanto, se debe informar a los pacientes que si están pensando en buscar un embarazo, o si este embarazo se produce, deben analizar con su proveedor de atención médica los riesgos y beneficios de seguir con el tratamiento con REBIF.

Fabricado por EMD Serono, Inc. Rockland, MA 02370
N.º de licencia en los EE. UU.: 1773

Comercializado por:
EMD Serono, Inc.
Rockland, MA 02370

Revisado: 11/2015

*AVONEX es una marca comercial registrada de Biogen