

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 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), pancytopenia*

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.

Eccipienti 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 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. 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 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: 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, emorragia 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 neopterinina 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, neopterinina 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 neopterinina, 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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. 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 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 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 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 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 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 membranosa-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 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 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 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'Agazia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agazia Italiana del Farmaco

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 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, emorragia 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 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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 piastiniche, 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), pancytopenia*

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 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. 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 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 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 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. 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 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 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 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. 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).