

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 22 microgrammes (6 MUI*) d'interféron bêta-1a**.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Rebif est disponible en trois dosages 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes. Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Posologie

La posologie recommandée de Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

À l'instauration du traitement par Rebif, la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Rebif est administré par injection sous-cutanée. La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement

adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaire

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 22 microgrammes, environ 24 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopenie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*
Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*
Peu fréquent : Urticaire*
Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie
Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal

Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*

Rare : Cellulite au site d'injection*

Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 22 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les

administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,5 mL de solution.

Rebif 22 microgrammes est disponible en boîte de 1, 3, 12 ou 36 seringue(s)
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en seringue préremplie est prête à l'emploi. Elle peut également être administrée au moyen d'un auto-injecteur adapté.

À usage unique seulement. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 44 microgrammes solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 44 microgrammes (12 MUI*) d'interféron bêta-1a**.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Rebif est disponible en trois dosages : 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes. Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Posologie

Lors de l'initiation du traitement par Rebif, et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-

cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines \geq 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Premier événement démyélinisant

Chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, la posologie est de 44 microgrammes de Rebif administrés trois fois par semaine par injection sous-cutanée.

Sclérose en plaques récurrente

La posologie recommandée de Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Rebif est administré par injection sous-cutanée. La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaire

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 qu'avec Rebif 22 microgrammes. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 microgrammes.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 44 microgrammes, environ 13 % à 14 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, taches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*

Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*

Peu fréquent : Urticaire*

Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie

Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal

Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*

Rare : Cellulite au site d'injection*

Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 microgrammes trois fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/ semaine (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log- rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38–0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31–0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne des moindres carrés (Ecart-type)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14–0,26]*	< 0,001
3 fois/semaine : trois fois par semaine, IC : intervalle de confiance * Rapport des moyennes ajustées selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %]					

À ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 44 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 27 % (Rebif 44 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une

progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,5 mL de solution.

Rebif 44 microgrammes est disponible en boîte de 1, 3, 12 ou 36 seringue(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en seringue préremplie est prête à l'emploi. Elle peut également être administrée au moyen d'un auto-injecteur adapté.

À usage unique seulement. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie (0,2 mL) contient 8,8 microgrammes (2,4 MUI*) d'interféron bêta-1a**.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 1,0 mg d'alcool benzylique par dose de 0,2 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 22 microgrammes (6 MUI*) d'interféron bêta-1a**.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.
Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Posologie

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Lors de l'initiation du traitement par Rebif et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Rebif est administré par injection sous-cutanée. La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaire

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 22 microgrammes, environ 24 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*

Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*

Peu fréquent : Urticaire*

Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie

Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal

Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*

Rare : Cellulite au site d'injection*

Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 microgrammes trois fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/ semaine (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log- rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38–0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31–0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne des moindres carrés (Ecart-type)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14–0,26]*	< 0,001
3 fois/semaine : trois fois par semaine, IC : intervalle de confiance * Rapport des moyennes ajustées selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %]					

À ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 22 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une

progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret d'initiation. Le coffret contient 6 doses individuelles de 0,2 mL pour Rebif 8,8 microgrammes en solution injectable dans une seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable et 6 doses individuelles de 0,5 mL pour Rebif 22 microgrammes en solution injectable dans une seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable.

Ce coffret correspond aux besoins individuels du patient pour le premier mois de traitement.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en seringue préremplie est prête à l'emploi. Elle peut également être administrée au moyen d'un auto-injecteur adapté.

À usage unique seulement. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 22 microgrammes/0,5 mL solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque cartouche préremplie contient 66 microgrammes (18 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 1,5 mL de solution, ce qui correspond à 44 microgrammes/mL.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en cartouche.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,7 et 4,1 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Posologie

La posologie recommandée de Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

À l'instauration du traitement par Rebif, la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur

la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Rebif solution injectable en cartouche pour administration sous-cutanée est destiné à un usage multidose avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart après formation spécifique du patient et/ou du soignant.

Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans la notice et dans le manuel d'utilisation (mode d'emploi) de RebiSmart doivent être respectées.

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments

d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie

hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaire

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 22 microgrammes, environ 24 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée

sur les paramètres cliniques et l'IRM.. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-

indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopenie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*
Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopécie*
Peu fréquent : Urticaire*
Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie
Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal

Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*

Rare : Cellulite au site d'injection*

Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 22 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les

administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif (RebiSmart) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouches (verre de type I) avec un bouchon à piston (caoutchouc) et un opercule (aluminium et caoutchouc halobutyl) contenant 1,5 mL de solution injectable.

Coffret de 4 ou 12 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en cartouche préremplie est prête à l'emploi avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart. Pour la conservation du dispositif avec une cartouche, voir rubrique 6.4.

Pour usage multiple. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 44 microgrammes/0,5 mL solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque cartouche préremplie contient 132 microgrammes (36 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 1,5 mL de solution, ce qui correspond à 88 microgrammes/mL.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en cartouche.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,7 et 4,1 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Posologie

Lors de l'initiation du traitement par Rebif, et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-

cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Premier événement démyélinisant

Chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, la posologie est de 44 microgrammes de Rebif administrés trois fois par semaine par injection sous-cutanée.

Sclérose en plaques récurrente

La posologie recommandée de Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Rebif solution injectable en cartouche pour administration sous-cutanée est destiné à un usage multidose avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart après formation spécifique du patient et/ou du soignant.

Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans la notice et dans le manuel d'utilisation (mode d'emploi) de RebiSmart doivent être respectées.

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaires

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 qu'avec Rebif 22 microgrammes. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en

plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 microgrammes.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 44 microgrammes, environ 13 % à 14 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, taches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*
Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*
Peu fréquent : Urticaire*
Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie
Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal
Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre
Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*
Rare : Cellulite au site d'injection*
Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.
La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie,

autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 microgrammes trois fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/ semaine (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log- rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38–0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31–0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne des moindres carrés (Ecart-type)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14–0,26]*	< 0,001
3 fois/semaine : trois fois par semaine, IC : intervalle de confiance * Rapport des moyennes ajustées selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %]					

À ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 44 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 27 % (Rebif 44 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.
Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif (RebiSmart) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouches (verre de type I) avec un bouchon à piston (caoutchouc) et un opercule (aluminium et caoutchouc halobutyl) contenant 1,5 mL de solution injectable.

Coffret de 4 ou 12 cartouches.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en cartouche préremplie est prête à l'emploi avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart. Pour la conservation du dispositif avec une cartouche, voir rubrique 6.4.

Pour usage multiple. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/009
EU/1/98/063/019

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 8,8 microgrammes/0,1 mL solution injectable en cartouche
Rebif 22 microgrammes/0,25 mL solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque cartouche préremplie contient 132 microgrammes (36 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 1,5 mL de solution, ce qui correspond à 88 microgrammes/mL.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 0,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,1 mL et 1,25 mg d'alcool benzylique par dose de 0,25 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en cartouche.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,7 et 4,1 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Posologie

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Lors de l'initiation du traitement par Rebif et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Rebif solution injectable en cartouche pour administration sous-cutanée est destiné à un usage multidose avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart après formation spécifique du patient et/ou du soignant.

Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans la notice et dans le manuel d'utilisation (mode d'emploi) de RebiSmart doivent être respectées.

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les

patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times$ LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaires

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoprotéinique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 22 microgrammes, environ 24 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend

largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations

asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*

Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*

Peu fréquent : Urticaire*

Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie

Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal

Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*

Rare : Cellulite au site d'injection*

Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 microgrammes trois fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/ semaine (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log- rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38–0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31–0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne des moindres carrés (Écart-type)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14–0,26]*	< 0,001
3 fois/semaine : trois fois par semaine, IC : intervalle de confiance * Rapport des moyennes ajustées selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %]					

À ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 22 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif

(groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Poloxamère 188

L-Méthionine

Alcool benzylique

Acétate de sodium

Acide acétique pour l'ajustement du pH

Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif (RebiSmart) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouches (verre de type I) avec un bouchon à piston (caoutchouc) et un opercule (aluminium et caoutchouc halobutyl) contenant 1,5 mL de solution injectable.

Coffret de 2 cartouches.

Ce coffret correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en cartouche préremplie est prête à l'emploi avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart. Pour la conservation du dispositif avec une cartouche, voir rubrique 6.4.

Pour usage multiple. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 22 microgrammes (6 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 0,5 mL de solution.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Rebif est disponible en trois dosages 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes. Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Posologie

La posologie recommandée de Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

À l'instauration du traitement par Rebif, la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par injection sous-cutanée. Il est conçu pour un usage unique et doit être utilisé uniquement après formation appropriée du patient et/ou du soignant.

Pour administrer Rebif avec RebiDose, les instructions fournies dans la notice doivent être respectées.

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes

neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être

envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times$ LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaire

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 22 microgrammes, environ 24 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence

d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales

majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$,

< 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculosquelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*
Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, alopécie*
Peu fréquent : Urticaire*
Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie
Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal
Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre
Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*
Rare : Cellulite au site d'injection*
Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.
La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 22 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques progressive primaire

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,5 mL de solution. La seringue est intégrée dans un stylo injecteur jetable appelé RebiDose.

Boîtes de 1, 3 ou 12 stylo(s) prérempli(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en stylo prérempli est prête à l'emploi. La boîte contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation.

À usage unique seulement. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 44 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 44 microgrammes (12 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 0,5 mL de solution.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Rebif est disponible en trois dosages : 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes. Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Posologie

Lors de l'initiation du traitement par Rebif, et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-

cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Premier événement démyélinisant

Chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, la posologie est de 44 microgrammes de Rebif administrés trois fois par semaine par injection sous-cutanée.

Sclérose en plaques récurrente

La posologie recommandée de Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par injection sous-cutanée. Il est conçu pour un usage unique et doit être utilisé uniquement après formation appropriée du patient et/ou du soignant.

Pour administrer Rebif avec RebiDose, les instructions fournies dans la notice doivent être respectées.

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaires

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 qu'avec Rebif 22 microgrammes. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en

plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 microgrammes.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 44 microgrammes, environ 13 % à 14 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, taches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*
Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*
Peu fréquent : Urticaire*
Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie
Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal
Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre
Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*
Rare : Cellulite au site d'injection*
Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.
La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie,

autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 microgrammes trois fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/ semaine (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log- rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38–0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31–0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne des moindres carrés (Ecart-type)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14–0,26]*	< 0,001
3 fois/semaine : trois fois par semaine, IC : intervalle de confiance * Rapport des moyennes ajustées selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %]					

À ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 44 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 27 % (Rebif 44 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques progressive primaire

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,5 mL de solution. La seringue est intégrée dans un stylo injecteur jetable appelé RebiDose.

Boîtes de 1, 3 ou 12 stylo(s) prérempli(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en stylo prérempli est prête à l'emploi. La boîte contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation.

À usage unique seulement. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 8,8 microgrammes (2,4 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 0,2 mL de solution.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 1,0 mg d'alcool benzylique par dose de 0,2 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Chaque stylo prérempli contient 22 microgrammes (6 MUI*) d'interféron bêta-1a** dans 0,5 mL de solution.

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : Contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

Posologie

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Lors de l'initiation du traitement par Rebif et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 microgrammes ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par injection sous-cutanée. Il est conçu pour un usage unique et doit être utilisé uniquement après formation appropriée du patient et/ou du soignant.

Pour administrer Rebif avec RebiDose, les instructions fournies dans la notice doivent être respectées.

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Troubles comitiaux

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients de :

- utiliser une technique d'injection stérile,
- varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé ($> 2,5 \times \text{LSN}$). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaires

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-

plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques.

Troubles thyroïdiens

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 22 microgrammes, environ 24 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM.. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Excipients

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, les symptômes respiratoires doivent être surveillés.

Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être informées des risques potentiels associés à cet excipient, l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler au fil du temps et provoquer une acidose

métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque potentiel d'accumulation de l'excipient alcool benzylique, pouvant provoquer une acidose métabolique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-nés/nourrissons allaités.

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (*les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]*). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie*

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques*

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentation asymptomatique des transaminases
Fréquent : Forte augmentation des transaminases
Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère*
Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune*

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

Affections du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête
Peu fréquent : Convulsions*
Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*

Affections vasculaires

Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée*

Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie*

Peu fréquent : Urticaire*

Rare : Œdème de Quincke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie, arthralgie

Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal

Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

Peu fréquent : Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*

Rare : Cellulite au site d'injection*

Fréquence indéterminée : Panniculite (survenue au niveau du site d'injection)

Population pédiatrique

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (p. ex. activité de la 2', 5'- OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2'5' OAS, de 12 heures pour la MX1 et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 microgrammes trois fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/ semaine (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log- rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38–0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31–0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne des moindres carrés (Ecart-type)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14–0,26]*	< 0,001
3 fois/semaine : trois fois par semaine, IC : intervalle de confiance * Rapport des moyennes ajustées selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %]					

À ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 microgrammes (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. À la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif 22 microgrammes réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à trois mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 microgrammes). Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 microgrammes et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 microgrammes, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 microgrammes pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une

progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 microgrammes combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques progressive primaire

Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

Distribution

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 microgrammes, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.

Élimination

Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 microgrammes et 44 microgrammes. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.

Métabolisme

L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Un risque augmenté d'avortement a été rapporté lors des études effectuées chez l'animal avec d'autres interférons alpha et bêta. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
L-Méthionine
Alcool benzylique
Acétate de sodium
Acide acétique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret d'initiation. Le coffret contient 6 doses individuelles de 0,2 mL pour Rebif 8,8 microgrammes en solution injectable dans une seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable et 6 doses individuelles de 0,5 mL pour Rebif 22 microgrammes en solution injectable dans une seringue en verre de type I de 1 mL avec aiguille en acier inoxydable.

Les seringues sont intégrées dans des stylos injecteurs jetables appelés RebiDose.

Ce coffret correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en stylo prérempli est prête à l'emploi. La boîte contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation.

À usage unique seulement. Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/017

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du dernier renouvellement : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Merck Serono SA – Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 1, 3, 12 et 36 SERINGUES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 22 microgrammes (6 MUI) d'interféron bêta-1a.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 seringue préremplie

3 seringues préremplies

12 seringues préremplies

36 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation unidose uniquement

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/001 1 seringue préremplie
EU/1/98/063/002 3 seringues préremplies
EU/1/98/063/003 12 seringues préremplies
EU/1/98/063/020 36 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 22

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PRÉREMPLIE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 1, 3, 12 et 36 SERINGUES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 44 microgrammes solution injectable en seringue préremplie

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 44 microgrammes (12 MUI) d'interféron bêta-1a.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 seringue préremplie

3 seringues préremplies

12 seringues préremplies

36 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation unidose uniquement

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/004 1 seringue préremplie
EU/1/98/063/005 3 seringues préremplies
EU/1/98/063/006 12 seringues préremplies
EU/1/98/063/021 36 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 44

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PRÉREMPLIE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 44 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

44 microgrammes (12 millions UI)/0,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 6 SERINGUES DE 8,8 microgrammes + 6 SERINGUES DE 22 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque seringue préremplie (0,2 mL) de Rebif 8,8 microgrammes contient 8,8 microgrammes (2,4 MUI) d'interféron bêta-1a.
Chaque seringue préremplie (0,5 mL) de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes (6 MUI) d'interféron bêta-1a.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.
Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Coffret d'initiation 6 seringues préremplies de Rebif 8,8 microgrammes et 6 seringues préremplies de Rebif 22 microgrammes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Pour utilisation unidose uniquement

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PRÉREMPLIE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8,8 microgrammes (2,4 millions UI)/0,2 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PRÉREMPLIE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES SÉPARATIONS CARTONNÉES
DU COFFRET D'INITIATION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

(SÉPARATION CARTONNÉE SUPÉRIEURE)

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie sous-cutanée

BRAILLE : rebif 8,8

(SÉPARATION CARTONNÉE INFÉRIEURE)

Rebif 22 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie sous-cutanée

BRAILLE : rebif 22

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

(SÉPARATION CARTONNÉE SUPÉRIEURE)

6 seringues préremplies de Rebif 8,8 microgrammes

(SÉPARATION CARTONNÉE INFÉRIEURE)

6 seringues préremplies de Rebif 22 microgrammes

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 4 OU 12 CARTOUCHES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 22 microgrammes/0,5 mL solution injectable en cartouche

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque cartouche contient 66 microgrammes (18 MUI) d'interféron bêta-1a dans 1,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

4 cartouches

12 cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation multidose

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif contenant une cartouche de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/008 4 cartouches
EU/1/98/063/018 12 cartouches

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 22/0,5

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
CARTOUCHE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes/0,5 mL solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

66 microgrammes (18 millions UI)/1,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 4 OU 12 CARTOUCHES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 44 microgrammes/0,5 mL solution injectable en cartouche

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque cartouche contient 132 microgrammes (36 MUI) d'interféron bêta-1a dans 1,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

4 cartouches

12 cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation multidose

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif contenant une cartouche de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/009 4 cartouches
EU/1/98/063/019 12 cartouches

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 44/0,5

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
CARTOUCHE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 44 microgrammes/0,5 mL solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

132 microgrammes (36 millions UI)/1,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 2 CARTOUCHES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 8,8 microgrammes/0,1 mL solution injectable en cartouche
Rebif 22 microgrammes/0,25 mL solution injectable en cartouche

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque cartouche contient 132 microgrammes (36 MUI) d'interféron bêta-1a dans 1,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.
Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Coffret d'initiation
2 cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation multidose

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif contenant une cartouche de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
CARTOUCHE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 8,8 microgrammes/0,1 mL
Rebif 22 microgrammes/0,25 mL
Solution injectable

interféron bêta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

132 microgrammes (36 millions UI)/1,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 1, 3 et 12 STYLO(S) PRÉREMPLI(S)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque stylo prérempli contient 22 microgrammes (6 MUI) d'interféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 stylo prérempli. RebiDose

3 stylos préremplis. RebiDose

12 stylos préremplis. RebiDose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation unidose uniquement

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/011 1 stylo prérempli
EU/1/98/063/012 3 stylos préremplis
EU/1/98/063/013 12 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 22

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
STYLO PRÉREMPLI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 1, 3 et 12 STYLO(S) PRÉREMPLI(S)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 44 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque stylo prérempli contient 44 microgrammes (12 MUI) d'interféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 stylo prérempli. RebiDose

3 stylos préremplis. RebiDose

12 stylos préremplis. RebiDose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation unidose uniquement

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/014 1 stylo prérempli
EU/1/98/063/015 3 stylos préremplis
EU/1/98/063/016 12 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 44

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
STYLO PRÉREMPLI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 44 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

44 microgrammes (12 millions UI)/0,5 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DE 6 STYLOS PRÉREMPLIS DE 8,8 microgrammes + 6 STYLOS PRÉREMPLIS DE 22 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composition : Chaque stylo prérempli de Rebif 8,8 microgrammes contient 8,8 microgrammes (2,4 MUI) d'interféron bêta-1a dans 0,2 mL de solution.

Chaque stylo prérempli de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes (6 MUI) d'interféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Pour plus d'informations, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Coffret d'initiation 6 stylos préremplis de 8,8 microgrammes et 6 stylos préremplis de 22 microgrammes RebiDose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Pour utilisation unidose uniquement

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Le patient peut conserver Rebif à une température égale ou inférieure à 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/063/017

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
STYLO PRÉREMPLI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8,8 microgrammes (2,4 millions UI)/0,2 mL

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
STYLO PRÉREMPLI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable

interféron bêta-1a

Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 mL.

6. AUTRE

Merck Europe B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES SÉPARATIONS CARTONNÉES
DU COFFRET D'INITIATION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

(SÉPARATION CARTONNÉE SUPÉRIEURE)

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
interféron bêta-1a
Voie sous-cutanée
BRAILLE : rebif 8,8

(SÉPARATION CARTONNÉE INFÉRIEURE)

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
interféron bêta-1a
Voie sous-cutanée
BRAILLE : rebif 22

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

(SÉPARATION CARTONNÉE SUPÉRIEURE)

6 stylos préremplis
RebiDose

(SÉPARATION CARTONNÉE INFÉRIEURE)

6 stylos préremplis
RebiDose

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les conseils donnés dans la rubrique « Comment utiliser Rebif » pour limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
- des reins,
- du foie,
- du cœur,
- de la thyroïde,
- ou si vous avez eu une dépression,
- ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,

afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine. Votre médecin vous a prescrit une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine. Cette posologie réduite est recommandée chez les patients qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par Rebif 22 microgrammes ou Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les seringues Rebif pour administrer le médicament à votre domicile. Il peut également être administré au moyen d'un auto-injecteur adapté.

Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

Ce médicament est à usage unique. Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

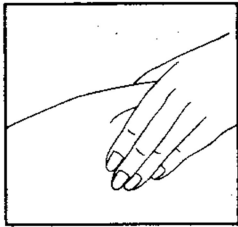
Comment injecter Rebif



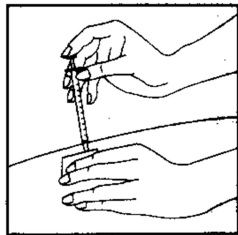
- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette. Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque de nécrose du site d'injection, il est recommandé de noter les sites d'injection utilisés et de changer de site à chaque injection.

NOTE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé, toute anomalie que vous repérez.

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez la seringue de Rebif de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Avant chaque injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de picotements.



- Pincez doucement la peau autour du site (pour la soulever légèrement).
- En posant votre poignet sur la peau à côté du site, enfoncez l'aiguille à angle droit dans la peau d'un mouvement ferme et rapide.



- Injectez le médicament en poussant lentement et régulièrement (poussez sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide).
- Placez un coton sur le site d'injection. Retirez l'aiguille de la peau.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Jetez tous les éléments usagés : une fois l'injection terminée, jetez immédiatement la seringue dans un récipient adapté.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et

d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.

- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10).
Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement.
Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*.
La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps.
Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100).
Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ».
Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier.
Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).
- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (*fréquence indéterminée*) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.
- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :

- urine mousseuse
- fatigue
- gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.

Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel.
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.

- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque seringue contient 22 microgrammes ce qui correspond à 6 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Rebif se présente sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille fixe permettant l'auto-administration. La solution de Rebif est limpide à opalescente. La seringue préremplie est prête à l'emploi et contient 0,5 mL de solution.

Rebif est disponible en boîte de 1, 3, 12 et 36 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 44 microgrammes solution injectable en seringue préremplie interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap. Son utilisation a également été approuvée chez les patients ayant présenté un seul événement clinique qui est probablement le premier signe d'une sclérose en plaques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les conseils donnés dans la rubrique « Comment utiliser Rebif » pour limiter le risque d'apparition d'une nécrose au

site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
- des reins,
- du foie,
- du cœur,
- de la thyroïde,
- ou si vous avez eu une dépression,
- ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,

afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

Patients ayant présenté un seul événement clinique

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Patients atteints de sclérose en plaques

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine est recommandée chez les patients qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par Rebif 22 microgrammes ou Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les seringues Rebif pour administrer le médicament à votre domicile. Il peut également être administré au moyen d'un auto-injecteur adapté.

Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

Ce médicament est à usage unique. Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

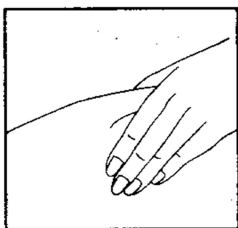
Comment injecter Rebif



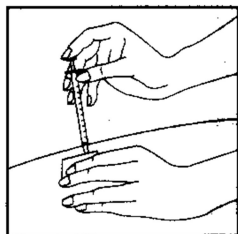
- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette. Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque de nécrose du site d'injection, il est recommandé de noter les sites d'injection utilisés et de changer de site à chaque injection.
NOTE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé, toute anomalie que vous repérez.

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez la seringue de Rebif de son emballage en enlevant la protection en plastique.

- Avant chaque injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de picotements.



- Pincez doucement la peau autour du site (pour la soulever légèrement).
- En posant votre poignet sur la peau à côté du site, enfoncez l'aiguille à angle droit dans la peau d'un mouvement ferme et rapide.



- Injectez le médicament en poussant lentement et régulièrement (poussez sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide).
- Placez un coton sur le site d'injection. Retirez l'aiguille de la peau.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Jetez tous les éléments usagés : une fois l'injection terminée, jetez immédiatement la seringue dans un récipient adapté.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).

- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10).
Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement.
Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- **Des réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*.
La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps.
Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100).
Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ».
Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier.
Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).
- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (*fréquence indéterminée*) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.
- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :

- urine mousseuse
- fatigue
- gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.

Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel.
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.

- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque seringue contient 44 microgrammes ce qui correspond à 12 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Rebif se présente sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille fixe permettant l'auto-administration. La solution de Rebif est limpide à opalescente. La seringue préremplie est prête à l'emploi et contient 0,5 mL de solution.

Rebif est disponible en boîte de 1, 3, 12 et 36 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en seringue préremplie **Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie** interféron bêta-1a Coffret d'initiation de traitement

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap. Son utilisation a également été approuvée chez les patients ayant présenté un seul événement clinique qui est probablement le premier signe d'une sclérose en plaques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les conseils donnés dans la rubrique « Comment utiliser Rebif » pour limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.
- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
 - des reins,
 - du foie,
 - du cœur,
 - de la thyroïde,
 - ou si vous avez eu une dépression,
 - ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,
- afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 1,0 mg d'alcool benzylique par dose de 0,2 mL et 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Début du traitement

Le traitement est instauré en augmentant progressivement la dose (ce qu'on appelle une « titration de la dose ») sur une période de 4 semaines afin de diminuer certains effets secondaires. Il est recommandé :

- Pendant les semaines un et deux : d'injecter une dose de Rebif 8,8 microgrammes, trois fois par semaine.
- Pendant les semaines trois et quatre : d'injecter une dose de Rebif 22 microgrammes, trois fois par semaine.

A partir de la 5^{ème} semaine, c'est-à-dire à la fin de votre période d'initiation, vous suivrez la posologie habituelle prescrite par votre médecin.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine est recommandée chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par Rebif 22 microgrammes ou Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les seringues Rebif pour administrer le médicament à votre domicile. Il peut également être administré au moyen d'un auto-injecteur adapté.

Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

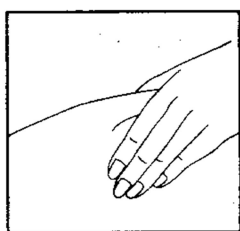
Ce médicament est à usage unique. Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Comment injecter Rebif

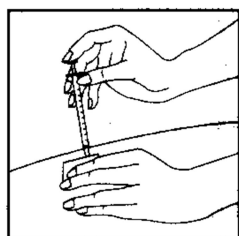


- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette. Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque de nécrose du site d'injection, il est recommandé de noter les sites d'injection utilisés et de changer de site à chaque injection.
NOTE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé, toute anomalie que vous repérez.

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez la seringue de Rebif de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Avant chaque injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de picotements.



- Pincez doucement la peau autour du site (pour la soulever légèrement).
- En posant votre poignet sur la peau à côté du site, enfoncez l'aiguille à angle droit dans la peau d'un mouvement ferme et rapide.



- Injectez le médicament en poussant lentement et régulièrement (poussez sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide).
- Placez un coton sur le site d'injection. Retirez l'aiguille de la peau.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Jetez tous les éléments usagés : une fois l'injection terminée, jetez immédiatement la seringue dans un récipient adapté.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10).
Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement.
Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*.
La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps.
Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100).
Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ».
Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier.
Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez

des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).

- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (*fréquence indéterminée*) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.

- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.
Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :
 - urine mousseuse
 - fatigue
 - gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.
 Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel.
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a.
 - Chaque seringue de Rebif 8,8 microgrammes contient 8,8 microgrammes d'interféron bêta-1a (2,4 millions UI).
 - Chaque seringue de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes d'interféron bêta-1a (6 millions UI).
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Rebif 8,8 microgrammes se présente sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille fixe permettant l'auto-administration. La seringue préremplie est prête à l'emploi et contient 0,2 mL de solution.

Rebif 22 microgrammes se présente sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille fixe permettant l'auto-administration. La seringue préremplie est prête à l'emploi et contient 0,5 mL de solution.

La solution de Rebif est limpide à opalescente.

Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret d'initiation de traitement, conçu pour une utilisation pendant les 4 premières semaines du traitement, au cours desquelles une augmentation progressive de la dose de Rebif est recommandée.

Ce coffret d'initiation contient 6 seringues préremplies de Rebif 8,8 microgrammes et 6 seringues préremplies de Rebif 22 microgrammes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 22 microgrammes/0,5 mL solution injectable en cartouche interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les conseils donnés dans la rubrique « Comment utiliser Rebif » pour limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
- des reins,
- du foie,
- du cœur,
- de la thyroïde,
- ou si vous avez eu une dépression,
- ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,

afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Ce médicament est à usage multidose.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine. Votre médecin vous a prescrit une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine. Cette posologie réduite est recommandée chez les patients qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par 22 microgrammes de Rebif ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

- Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les cartouches Rebif avec le dispositif qui a été choisi pour vous administrer le médicament à votre domicile.
- La cartouche doit être utilisée avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart.
- Un manuel d'utilisation complet est fourni avec votre dispositif. Veuillez suivre ces instructions attentivement.
- Des instructions succinctes sur la manière d'utiliser les cartouches Rebif sont indiquées ci-dessous.

Avant de commencer :

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez la cartouche de Rebif de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Vérifiez (juste après l'avoir sortie du réfrigérateur) que la cartouche n'a pas accidentellement gelé dans son emballage ou dans le dispositif. Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, doit être administrée.
- Mettez la cartouche en place dans le dispositif et réalisez l'injection conformément aux instructions du manuel d'utilisation (mode d'emploi) fourni avec votre dispositif.

Où injecter Rebif



- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque de nécrose du site d'injection, il est recommandé de noter les sites d'injection utilisés et de changer de site à chaque injection.
NOTE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé, toute anomalie que vous repérez.
- Avant l'injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de picotements.

Comment injecter Rebif

- Votre médecin vous expliquera comment choisir la dose de 22 microgrammes. Veuillez également lire les instructions dans le manuel fourni avec votre dispositif (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none">• Avant l'injection, veuillez vous assurer que la dose affichée à l'écran du dispositif correspond bien à la dose prescrite de 22 microgrammes.• Posez RebiSmart à angle droit (90°) contre votre peau.• Appuyez sur le bouton d'injection. Pendant l'injection, le bouton émettra une lumière.• Attendez que la lumière s'éteigne. Cela vous indique que l'injection est terminée.• Retirez RebiSmart du site d'injection.
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Après l'injection de Rebif avec RebiSmart

- Retirez et jetez l'aiguille conformément au manuel d'utilisation fourni avec votre dispositif.
- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Conservez votre dispositif contenant une cartouche de Rebif selon les recommandations de la rubrique 5 « Comment conserver Rebif ».

Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, à votre infirmière, ou à votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10). Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement. Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*. La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps. Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez d'1 personne sur 100). Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier. Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre

médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).

- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (fréquence indéterminée) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.

- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.
Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :
 - urine mousseuse
 - fatigue
 - gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.
 Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel.
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

Le dispositif (RebiSmart) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution dans la cartouche n'est plus limpide ou incolore ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque cartouche contient 66 microgrammes ce qui correspond à 18 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche préremplie (verre de type I) avec un bouchon à piston (caoutchouc) et un opercule (aluminium et caoutchouc halobutyl) contenant 1,5 mL de solution. Coffret de 4 ou 12 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La cartouche doit être utilisée avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart. Le dispositif est fourni séparément.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 44 microgrammes/0,5 mL solution injectable en cartouche interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap. Son utilisation a également été approuvée chez les patients ayant présenté un seul événement clinique qui est probablement le premier signe d'une sclérose en plaques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les conseils donnés dans la rubrique « Comment utiliser Rebif » pour limiter le risque d'apparition d'une nécrose au

site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
- des reins,
- du foie,
- du cœur,
- de la thyroïde,
- ou si vous avez eu une dépression,
- ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,

afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Ce médicament est à usage multidose.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

Patients ayant présenté un seul événement clinique

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Patients atteints de sclérose en plaques

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine est recommandée chez les patients qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par 22 microgrammes de Rebif ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

- Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les cartouches Rebif avec le dispositif qui a été choisi pour vous administrer le médicament à votre domicile.
- La cartouche doit être utilisée avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart.
- Un manuel d'utilisation complet est fourni avec votre dispositif. Veuillez suivre ces instructions attentivement.
- Des instructions succinctes sur la manière d'utiliser les cartouches Rebif sont indiquées ci-dessous.

Avant de commencer :

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez la cartouche de Rebif de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Vérifiez (juste après l'avoir sortie du réfrigérateur) que la cartouche n'a pas accidentellement gelé dans son emballage ou dans le dispositif. Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, doit être administrée.
- Mettez la cartouche en place dans le dispositif et réalisez l'injection conformément aux instructions du manuel d'utilisation (mode d'emploi) fourni avec votre dispositif.

Où injecter Rebif



- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque de nécrose du site d'injection, il est recommandé de noter les sites d'injection utilisés et de changer de site à chaque injection.
NOTE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé, toute anomalie que vous repérez.
- Avant l'injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de picotements.

Comment injecter Rebif

- Votre médecin vous expliquera comment choisir la dose de 44 microgrammes. Veuillez également lire les instructions dans le manuel fourni avec votre dispositif (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none">• Avant l'injection, veuillez vous assurer que la dose affichée à l'écran du dispositif correspond bien à la dose prescrite de 44 microgrammes.• Posez RebiSmart à angle droit (90°) contre votre peau.• Appuyez sur le bouton d'injection. Pendant l'injection, le bouton émettra une lumière.• Attendez que la lumière s'éteigne. Cela vous indique que l'injection est terminée.• Retirez RebiSmart du site d'injection.
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Après l'injection de Rebif avec RebiSmart

- Retirez et jetez l'aiguille conformément au manuel d'utilisation fourni avec votre dispositif.
- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Conservez votre dispositif contenant une cartouche de Rebif selon les recommandations de la rubrique 5 « Comment conserver Rebif ».

Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, à votre infirmière, ou à votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10). Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement. Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*. La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps. Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez d'1 personne sur 100). Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier. Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre

médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).

- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (fréquence indéterminée) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.
- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :

- urine mousseuse

- fatigue
 - gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.
- Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel.
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

Le dispositif (RebiSmart) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution dans la cartouche n'est plus limpide ou incolore ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque cartouche contient 132 microgrammes ce qui correspond à 36 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche préremplie (verre de type I) avec un bouchon à piston (caoutchouc) et un opercule (aluminium et caoutchouc halobutyl) contenant 1,5 mL de solution. Coffret de 4 ou 12 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La cartouche doit être utilisée avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart. Le dispositif est fourni séparément.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 8,8 microgrammes/0,1 mL solution injectable en cartouche **Rebif 22 microgrammes/0,25 mL solution injectable en cartouche** interféron bêta-1a Coffret d'initiation de traitement

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap. Son utilisation a également été approuvée chez les patients ayant présenté un seul événement clinique qui est probablement le premier signe d'une sclérose en plaques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les conseils donnés dans la rubrique « Comment utiliser Rebif » pour limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.
- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
 - des reins,
 - du foie,
 - du cœur,
 - de la thyroïde,
 - ou si vous avez eu une dépression,
 - ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,
- afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,1 mL et 1,25 mg d'alcool benzylique par dose de 0,25 mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Ce médicament est à usage multidose.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Début du traitement

Le traitement est instauré en augmentant progressivement la dose (ce qu'on appelle une « titration de la dose ») sur une période de 4 semaines afin de limiter l'apparition de certains effets indésirables. Il est recommandé :

- Pendant les semaines un et deux : d'injecter une dose de Rebif 8,8 microgrammes trois fois par semaine.
- Pendant les semaines trois et quatre : d'injecter une dose de Rebif 22 microgrammes, trois fois par semaine.

A partir de la 5^{ème} semaine, c'est-à-dire à la fin de votre période d'initiation, vous suivrez la posologie habituelle prescrite par votre médecin.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine est recommandée chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par 22 microgrammes de Rebif ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

- Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les cartouches Rebif avec le dispositif qui a été choisi pour vous administrer le médicament à votre domicile.
- Le coffret d'initiation comprend deux cartouches identiques de Rebif. Vous pouvez démarrer le traitement avec n'importe laquelle de ces deux cartouches.
- La cartouche doit être utilisée avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart.
- Un manuel d'utilisation complet est fourni avec votre dispositif. Veuillez suivre ces instructions attentivement.

- Des instructions succinctes sur la manière d'utiliser les cartouches Rebif sont indiquées ci-dessous.

Avant de commencer :

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez la cartouche de Rebif de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Vérifiez (juste après l'avoir sortie du réfrigérateur) que la cartouche n'a pas accidentellement gelé dans son emballage ou dans le dispositif. Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, doit être administrée.
- Mettez la cartouche en place dans le dispositif et réalisez l'injection conformément aux instructions du manuel d'utilisation (mode d'emploi) fourni avec votre dispositif.

Où injecter Rebif



- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque de nécrose du site d'injection, il est recommandé de noter les sites d'injection utilisés et de changer de site à chaque injection.
NOTE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé, toute anomalie que vous repérez.
- Avant l'injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de picotements.

Comment injecter Rebif

- Votre médecin vous expliquera comment choisir la dose correcte. Veuillez également lire les instructions dans le manuel fourni avec votre dispositif (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none"> • RebiSmart est programmé pour vous guider durant tout le processus d'initiation et augmente automatiquement la dose pendant la période d'initiation. Il vous indiquera également à quel moment changer la cartouche. • Vous ou votre médecin devrez, dans le menu RebiSmart, sélectionner la dose prescrite pour que votre dosage soit correctement enregistré. • Pour activer le menu « initiation/titration », vous ou votre médecin devez d'abord sélectionner 44 microgrammes, puis « initiation/titration », sélectionnez « on » et confirmez « initiation/titration on » en appuyant sur « ok ». <ul style="list-style-type: none"> • Le dispositif permet de s'assurer que : <ul style="list-style-type: none"> – Pendant les semaines un et deux : une dose de Rebif 8,8 microgrammes est injectée trois fois par semaine. – Pendant les semaines trois et quatre : une dose de Rebif 22 microgrammes est injectée trois fois par semaine. – À partir de la 5^{ème} semaine, RebiSmart passera automatiquement à la posologie standard. • Posez RebiSmart à angle droit (90°) sur votre peau. • Appuyez sur le bouton d'injection. Pendant l'injection, le bouton émettra une lumière. • Attendez que la lumière s'éteigne. Cela vous indique que l'injection est terminée. • Retirez RebiSmart du site d'injection.
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Après l'injection de Rebif avec RebiSmart

- Retirez et jetez l'aiguille conformément au manuel d'utilisation fourni avec votre dispositif.
- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Conservez votre dispositif contenant une cartouche de Rebif selon les recommandations de la rubrique 5 « Comment conserver Rebif ».

Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, à votre infirmière, ou à votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10).

Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement.

Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.

- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*.
La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps.
Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez 1 personne sur 100).
Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ».
Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier.
Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).
- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (fréquence indéterminée) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.
- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.
Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :
 - urine mousseuse
 - fatigue
 - gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel.
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette

notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Après la première injection, utiliser dans un délai de 28 jours.

Le dispositif (RebiSmart) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution dans la cartouche n'est plus limpide ou incolore ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque cartouche contient 132 microgrammes ce qui correspond à 36 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche préremplie (verre de type I) avec un bouchon à piston (caoutchouc) et un opercule (aluminium et caoutchouc halobutyl) contenant 1,5 mL de solution. Coffret de 2 cartouches.

La cartouche doit être utilisée avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart. Le dispositif est fourni séparément.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les « instructions d'utilisation de RebiDose », fournies séparément dans le manuel d'utilisation, afin de limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
- des reins,
- du foie,
- du cœur,
- de la thyroïde,
- ou si vous avez eu une dépression,
- ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,

afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine. Votre médecin vous a prescrit une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine. Cette posologie réduite est recommandée chez les patients qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par 22 microgrammes de Rebif ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

- Rebif est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée) à l'aide d'un stylo prérempli appelé « RebiDose ».
- Chaque RebiDose ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les stylos préremplis de Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile.
- Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement et respectez les instructions fournies séparément dans le manuel d'utilisation (voir « les instructions d'utilisation de RebiDose »).

Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10). Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement. Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*. La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps. Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100). Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier. Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre

médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).

- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (*fréquence indéterminée*) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.

- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.
Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :
 - urine mousseuse
 - fatigue
 - gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.
 Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque stylo prérempli contient 22 microgrammes ce qui correspond à 6 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Rebif se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli permettant l'auto-administration. La solution de Rebif est limpide à opalescente. Le stylo prérempli est prêt à l'emploi et contient 0,5 mL de solution.

Rebif est disponible en boîte de 1, 3 et 12 stylos préremplis (RebiDose). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions d'utilisation de RebiDose

COMMENT UTILISER REBIF EN STYLO PRÉREMPLI (RebiDose)

- Cette rubrique vous explique comment utiliser RebiDose.
- Rebif est administré par injection sous la peau (par voie sous-cutanée).
- Chaque RebiDose ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser RebiDose pour vous administrer le médicament à votre domicile. Si vous avez des questions sur la méthode d'injection, demandez l'aide de votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- **Lisez attentivement et intégralement les instructions qui suivent avant d'utiliser RebiDose.**

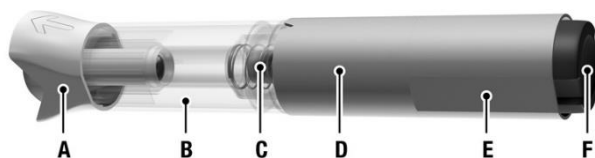
Matériel

Pour vous faire une injection, vous aurez besoin :

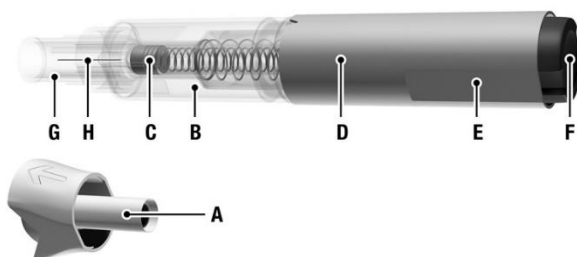
- d'un RebiDose neuf et
- de tampons alcoolisés ou produits similaires
- d'une boule de coton sec ou d'une gaze

Vous trouverez ci-dessous une illustration de RebiDose.

Avant l'injection



Après l'injection



- A. Capuchon
- B. Fenêtre transparente
- C. Piston
- D. Étiquette
- E. Corps du stylo
- F. Bouton
- G. Système de protection
- H. Aiguille

Avant de commencer

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez RebiDose de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Vérifiez l'aspect de RebiDose à travers la fenêtre transparente. La solution doit être limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne doit pas présenter de signes visibles de dégradation. Si vous remarquez la présence de particules ou de quelconques signes visibles de dégradation, n'utilisez pas le produit et demandez l'aide de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.
- Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette ou sur l'emballage extérieur de RebiDose (sous la mention « EXP »). N'utilisez pas RebiDose si la date de péremption est dépassée.

Où faire l'injection avec RebiDose



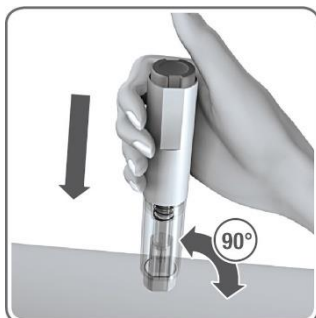
- Choisissez un site d'injection. Votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites).
- Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone, notez les sites d'injection utilisés et changez de site à chaque injection. Cela permet de limiter le risque de lésion de la peau (nécrose).
- REMARQUE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé toute anomalie que vous repérez.

Comment faire l'injection avec RebiDose

- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à faire l'injection.
- Avant l'injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de chaleur.



- Tenez RebiDose au niveau du corps du stylo et retirez le capuchon de l'autre main.



- Tenez RebiDose à angle droit (90°) par rapport au site d'injection. Appuyez le stylo contre votre peau jusqu'à ce que vous sentiez une résistance, ce qui permet de débloquent le bouton.



- Maintenez une pression suffisante sur la peau tout en appuyant sur le bouton avec le pouce. Vous entendrez un déclic signalant le début de l'injection et le piston commencera à bouger. Maintenez RebiDose pressé contre la peau pendant au moins dix secondes afin d'injecter tout le médicament.

Il n'est pas nécessaire de maintenir le bouton enfoncé avec le pouce une fois que l'injection a débuté.



- Retirez RebiDose du site d'injection. Le système de protection entoure automatiquement l'aiguille et se verrouille pour vous protéger de l'aiguille.

Après l'injection



- Regardez à travers la fenêtre transparente afin de vous assurer que le piston est descendu au fond en bas du stylo, comme illustré sur le schéma ci-contre.
- Faites un contrôle visuel pour vérifier qu'il n'y a plus de liquide. S'il reste du liquide, cela signifie que tout le médicament n'a pas été injecté et dans ce cas, vous devez demander de l'aide à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Ne remplacez pas le capuchon de l'aiguille sur le RebiDose usagé. En effet, l'aiguille est maintenant recouverte par le système de protection. **Ne mettez pas les doigts dans le système de protection.**
- RebiDose est réservé à un usage unique et ne doit **jamais** être réutilisé.
- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement RebiDose. Demandez à votre pharmacien comment jeter RebiDose en toute sécurité

Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, à votre infirmier/ère, ou à votre pharmacien.

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est :

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 44 microgrammes solution injectable en stylo prérempli interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap. Son utilisation a également été approuvée chez les patients ayant présenté un seul événement clinique qui est probablement le premier signe d'une sclérose en plaques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les « instructions d'utilisation de RebiDose », fournies séparément dans le manuel d'utilisation, afin de limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus

cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
- des reins,
- du foie,
- du cœur,
- de la thyroïde,
- ou si vous avez eu une dépression,
- ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,

afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

Patients ayant présenté un seul événement clinique

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Patients atteints de sclérose en plaques

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine est recommandée chez les patients qui ne peuvent tolérer la dose supérieure

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par 22 microgrammes de Rebif ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

- Rebif est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée) à l'aide d'un stylo prérempli appelé « RebiDose ».
- Chaque RebiDose ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les stylos préremplis de Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile.
- Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement et respectez les instructions fournies séparément dans le manuel d'utilisation (voir « les instructions d'utilisation de RebiDose »).

Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.
- **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10).
Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement.
Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*.
La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps.
Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100).
Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ».
Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.
- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier.

Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).

- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (*fréquence indéterminée*) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous

pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.

- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :

- urine mousseuse
- fatigue
- gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.

Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque stylo prérempli contient 44 microgrammes ce qui correspond à 12 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Rebif se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli permettant l'auto-administration. La solution de Rebif est limpide à opalescente. Le stylo prérempli est prêt à l'emploi et contient 0,5 mL de solution.

Rebif est disponible en boîte de 1, 3 et 12 stylos préremplis (RebiDose). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions d'utilisation de RebiDose

COMMENT UTILISER REBIF EN STYLO PRÉREMPLI (RebiDose)

- Cette rubrique vous explique comment utiliser RebiDose.
- Rebif est administré par injection sous la peau (par voie sous-cutanée).
- Chaque RebiDose ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser RebiDose pour vous administrer le médicament à votre domicile. Si vous avez des questions sur la méthode d'injection, demandez l'aide de votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- **Lisez attentivement et intégralement les instructions qui suivent avant d'utiliser RebiDose.**

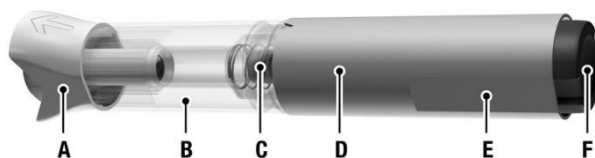
Matériel

Pour vous faire une injection, vous aurez besoin :

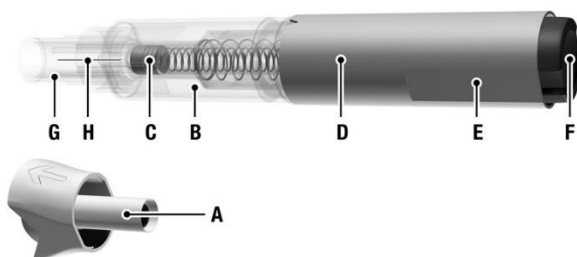
- d'un RebiDose neuf et
- de tampons alcoolisés ou produits similaires
- d'une boule de coton sec ou d'une gaze

Vous trouverez ci-dessous une illustration de RebiDose.

Avant l'injection



Après l'injection



- A. Capuchon
- B. Fenêtre transparente
- C. Piston
- D. Étiquette
- E. Corps du stylo
- F. Bouton
- G. Système de protection
- H. Aiguille

Avant de commencer

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez RebiDose de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Vérifiez l'aspect de Rebi à travers la fenêtre transparente. La solution doit être limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne doit pas présenter de signes visibles de dégradation. Si vous remarquez la présence de particules ou de quelconques signes visibles de dégradation, n'utilisez pas le produit et demandez l'aide de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.
- Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette ou sur l'emballage extérieur de RebiDose (sous la mention « EXP »). N'utilisez pas RebiDose si la date de péremption est dépassée.

Où faire l'injection avec RebiDose



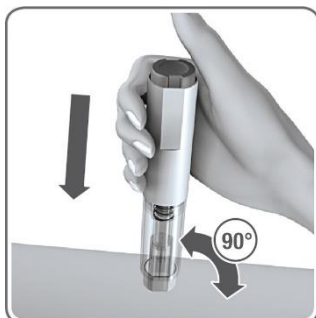
- Choisissez un site d'injection. Votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites).
- Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone, notez les sites d'injection utilisés et changez de site à chaque injection. Cela permet de limiter le risque de lésion de la peau (nécrose).
- REMARQUE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé toute anomalie que vous repérez.

Comment faire l'injection avec RebiDose

- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à faire l'injection.
- Avant l'injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de chaleur.



- Tenez RebiDose au niveau du corps du stylo et retirez le capuchon de l'autre main.



- Tenez RebiDose à angle droit (90°) par rapport au site d'injection. Appuyez le stylo contre votre peau jusqu'à ce que vous sentiez une résistance, ce qui permet de débloquer le bouton.



- Maintenez une pression suffisante sur la peau tout en appuyant sur le bouton avec le pouce. Vous entendrez un déclic signalant le début de l'injection et le piston commencera à bouger. Maintenez RebiDose pressé contre la peau pendant au moins dix secondes afin d'injecter tout le médicament.

Il n'est pas nécessaire de maintenir le bouton enfoncé avec le pouce une fois que l'injection a débuté.



- Retirez RebiDose du site d'injection. Le système de protection entoure automatiquement l'aiguille et se verrouille pour vous protéger de l'aiguille.

Après l'injection



- Regardez à travers la fenêtre transparente afin de vous assurer que le piston est descendu au fond en bas du stylo, comme illustré sur le schéma ci-contre.
- Faites un contrôle visuel pour vérifier qu'il n'y a plus de liquide. S'il reste du liquide, cela signifie que tout le médicament n'a pas été injecté et dans ce cas, vous devez demander de l'aide à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Ne remplacez pas le capuchon de l'aiguille sur le RebiDose usagé. En effet, l'aiguille est maintenant recouverte par le système de protection. **Ne mettez pas les doigts dans le système de protection.**
- RebiDose est réservé à un usage unique et ne doit **jamais** être réutilisé.
- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement RebiDose. Demandez à votre pharmacien comment jeter RebiDose en toute sécurité

Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, à votre infirmier/ère, ou à votre pharmacien.

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est :

Notice : Information de l'utilisateur

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en stylo prérempli **Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli** interféron bêta-1a Coffret d'initiation de traitement

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?
3. Comment utiliser Rebif ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rebif ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quels cas est-il utilisé ?

Rebif appartient à une classe de médicaments dénommés interférons. Ce sont des substances naturelles qui transmettent des messages d'une cellule à l'autre. Les interférons sont produits par le corps humain et jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Par des mécanismes qui ne sont pas entièrement élucidés, les interférons aident à limiter les effets néfastes sur le système nerveux central dus à la sclérose en plaques.

Rebif est une protéine soluble hautement purifiée, similaire à l'interféron bêta naturel produit par le corps humain.

Rebif est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a été démontré que ce médicament réduit le nombre et la sévérité des poussées et ralentit la progression du handicap. Son utilisation a également été approuvée chez les patients ayant présenté un seul événement clinique qui est probablement le premier signe d'une sclérose en plaques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebif ?

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Rebif.

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débiter votre traitement par Rebif, lisez attentivement et suivez les « instructions d'utilisation de RebiDose », fournies séparément dans le manuel d'utilisation, afin de limiter le risque d'apparition d'une nécrose au site d'injection (lésion de la peau et destruction des tissus cutanés), réaction signalée chez des patients traités par Rebif. Si vous avez des réactions locales anormales, consultez votre médecin.
- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rebif en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Rebif. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin en cas de maladie

- de la moelle osseuse,
 - des reins,
 - du foie,
 - du cœur,
 - de la thyroïde,
 - ou si vous avez eu une dépression,
 - ou si vous avez des antécédents de crises d'épilepsie,
- afin qu'il ou elle puisse surveiller étroitement votre traitement et tout signe d'aggravation.

Autres médicaments et Rebif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée par les effets de la maladie elle-même ou par les effets du traitement. Si vous êtes concerné(e), parlez-en à votre médecin.

Rebif contient du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 1,0 mg d'alcool benzylique par dose de 0,2 mL et 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Rebif ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Début du traitement

Le traitement est instauré en augmentant progressivement la dose (ce qu'on appelle une « titration de la dose ») sur une période de 4 semaines afin de diminuer certains effets secondaires. Il est recommandé :

- Pendant les semaines un et deux : d'injecter une dose de Rebif 8,8 microgrammes, trois fois par semaine.
- Pendant les semaines trois et quatre : d'injecter une dose de Rebif 22 microgrammes, trois fois par semaine.

A partir de la 5^{ème} semaine, c'est-à-dire à la fin de votre période d'initiation, vous suivrez la posologie habituelle prescrite par votre médecin.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes (6 millions UI) administrée 3 fois par semaine est recommandée chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Rebif doit être administré 3 fois par semaine, et si possible :

- les 3 mêmes jours de chaque semaine (l'intervalle doit être au moins de 48 heures, par ex. : lundi, mercredi, vendredi),
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les données cliniques disponibles suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par 22 microgrammes de Rebif ou 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Utilisation chez les enfants (de moins de 2 ans)

L'utilisation de Rebif n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration

- Rebif est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée) à l'aide d'un stylo prérempli appelé « RebiDose ».
- Chaque RebiDose ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser les stylos préremplis de Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile.
- Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement et respectez les instructions fournies séparément dans le manuel d'utilisation (voir « les instructions d'utilisation de RebiDose »).

Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Si vous avez utilisé plus de Rebif que vous n'auriez dû
En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rebif

Si vous avez oublié une dose, faites votre injection normalement, le jour programmé suivant. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous arrêtez d'utiliser Rebif

Les effets de Rebif peuvent ne pas apparaître immédiatement. C'est pourquoi vous ne devez pas interrompre votre traitement, mais le poursuivre de manière régulière, afin d'obtenir le résultat souhaité. Si vous avez un doute quant à ses effets bénéfiques, consultez votre médecin.

Vous ne devez pas interrompre le traitement sans consulter au préalable votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité) graves.** Si, immédiatement après l'administration de Rebif, vous éprouvez une gêne respiratoire soudaine, associée ou non à un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, à un urticaire, à des démangeaisons sur tout le corps et à une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, prévenez immédiatement votre médecin ou demandez rapidement un avis médical. Ces réactions sont *rare*s (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000).
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évocateurs d'une **atteinte du foie** : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), démangeaisons étendues, perte d'appétit accompagnée de nausées ou vomissements et d'ecchymoses. Une affection hépatique grave peut être associée à d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, somnolence et confusion.
- La **dépression** est *fréquente* (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez **déprimé(e) ou si vous avez des pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Des symptômes pseudo-grippaux** tels que des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue et des nausées sont *très fréquents* (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10). Ces symptômes sont généralement peu importants et plus fréquents au début du traitement ; ils diminuent au fur et à mesure du traitement. Pour atténuer ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la fièvre et les douleurs avant chaque injection de Rebif et dans les 24 heures qui suivent l'injection.
- Des **réactions au site d'injection** telles que rougeur, gonflement, coloration anormale, inflammation, douleur et lésion de la peau sont *très fréquentes*. La survenue de réactions au site d'injection diminue habituellement avec le temps.

Une destruction des tissus cutanés (nécrose), un abcès ou une masse au site d'injection sont *peu fréquents* (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100).

Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Avertissements et précautions ».

Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*peu fréquent*) ; la peau présente un gonflement, une sensibilité au toucher, un durcissement, et toute la zone peut alors devenir très douloureuse. Si vous constatez l'un de ces symptômes, demandez conseil à votre médecin.

- Certains **résultats de laboratoire** peuvent être modifiés. Ces changements ne sont généralement pas remarqués par le patient (aucun symptôme), ils sont habituellement réversibles et peu importants et, le plus souvent, ne nécessitent aucun traitement particulier.
Le nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, soit individuellement (*très fréquent*) soit tous en même temps (*rare*). Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexplicé. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés (*très fréquent*). Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*peu fréquent*). Si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, tels qu'une perte d'appétit accompagnée par d'autres symptômes tels que nausées, vomissements ou jaunisse, consultez immédiatement votre médecin (voir plus haut « Informez immédiatement votre médecin et interrompez votre traitement ... »).
- Des **troubles de la fonction thyroïdienne** sont *peu fréquents*. La glande thyroïde peut présenter un fonctionnement excessif ou insuffisant. Ces modifications de l'activité thyroïdienne ne sont presque jamais perçues comme symptômes par le patient. Cependant, votre médecin peut recommander des examens appropriés.
- **Pseudo-poussée de SEP** (*fréquence indéterminée*) : au début du traitement par Rebif, vous pouvez ressentir des symptômes évocateurs d'une poussée de sclérose en plaques. Par exemple, vos muscles vous sembleront très tendus ou très faibles, avec une gêne dans vos mouvements. Dans certains cas, de tels symptômes sont associés à de la fièvre ou à des symptômes pseudo-grippaux tels que décrits plus haut. Si vous constatez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête

Fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons
- Chute de cheveux

Peu fréquents (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Convulsions
- Inflammation du foie (hépatite)
- Difficultés respiratoires
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde)
- Affections de la rétine (partie arrière de l'œil) telles qu'inflammation ou caillots sanguins entraînant des troubles de la vision (perturbations de la vision, perte d'acuité visuelle)
- Augmentation de la transpiration

Rares (peuvent survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Tentative de suicide
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse : effet secondaire survenant lors d'une utilisation à long terme de Rebif. Les symptômes peuvent être notamment des douleurs musculaires, des douleurs et un gonflement articulaires, ainsi qu'une éruption cutanée. Vous pouvez également présenter d'autres signes tels que de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue. Les symptômes disparaissent habituellement en l'espace d'une ou deux semaine(s) après l'arrêt du traitement.
- Troubles rénaux, incluant la formation de tissu cicatriciel, susceptibles d'altérer la fonction rénale.
Si vous présentez l'un de ces symptômes ou tous :
 - urine mousseuse
 - fatigue
 - gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids.Informez-en votre médecin car cela pourrait être les signes d'un problème rénal.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence indéterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel
- Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Rebif.
- Inflammation du tissu graisseux sous la peau (panniculite), pouvant donner une sensation de dureté de la peau au toucher et s'accompagner de l'apparition de masses ou de plaques rouges douloureuses.

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rebif ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler (pour éviter toute congélation accidentelle, éviter de placer à proximité du compartiment congélateur).

Pour l'usage ambulatoire, vous pouvez sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rebif

- La substance active est l'interféron bêta-1a.
 - Chaque stylo prérempli de Rebif 8,8 microgrammes contient 8,8 microgrammes d'interféron bêta-1a (2,4 millions UI).
 - Chaque stylo prérempli de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes d'interféron bêta-1a (6 millions UI).
- Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, l-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Rebif et contenu de l'emballage extérieur

Rebif 8,8 microgrammes se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli permettant l'auto-administration. Le stylo prérempli est prêt à l'emploi et contient 0,2 mL de solution.

Rebif 22 microgrammes se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli permettant l'auto-administration. Le stylo prérempli est prêt à l'emploi et contient 0,5 mL de solution.

La solution de Rebif est limpide à opalescente.

Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret d'initiation de traitement, conçu pour une utilisation pendant les 4 premières semaines du traitement, au cours desquelles une augmentation progressive de la dose de Rebif est recommandée.

Ce coffret d'initiation contient 6 stylos préremplis de Rebif 8,8 microgrammes et 6 stylos préremplis de Rebif 22 microgrammes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions d'utilisation de RebiDose

COMMENT UTILISER REBIF EN STYLO PRÉREMPLI (RebiDose)

- Cette rubrique vous explique comment utiliser RebiDose.
- Rebif est administré par injection sous la peau (par voie sous-cutanée).
- Chaque RebiDose ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- La ou les première(s) injection(s) doivent être réalisées sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Ensuite, après avoir reçu une formation spécifique, vous, un membre de votre famille, un ami ou un soignant pourrez utiliser RebiDose pour vous administrer le médicament à votre domicile. Si vous avez des questions sur la méthode d'injection, demandez l'aide de votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- **Lisez attentivement et intégralement les instructions qui suivent avant d'utiliser RebiDose.**

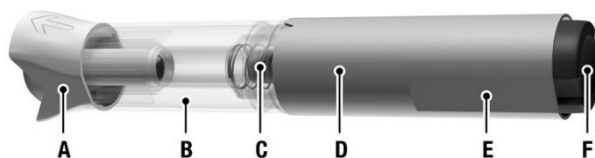
Matériel

Pour vous faire une injection, vous aurez besoin :

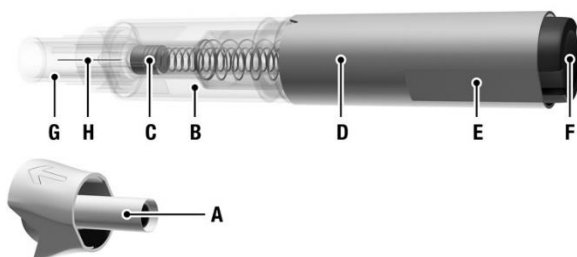
- d'un RebiDose neuf et
- de tampons alcoolisés ou produits similaires
- d'une boule de coton sec ou d'une gaze

Vous trouverez ci-dessous une illustration de RebiDose.

Avant l'injection



Après l'injection

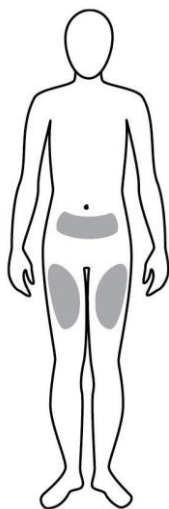


- A. Capuchon
- B. Fenêtre transparente
- C. Piston
- D. Étiquette
- E. Corps du stylo
- F. Bouton
- G. Système de protection
- H. Aiguille

Avant de commencer

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Retirez RebiDose de son emballage en enlevant la protection en plastique.
- Vérifiez l'aspect de RebiDose à travers la fenêtre transparente. La solution doit être limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne doit pas présenter de signes visibles de dégradation. Si vous remarquez la présence de particules ou de quelconques signes visibles de dégradation, n'utilisez pas le produit et demandez l'aide de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.
- Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette ou sur l'emballage extérieur de RebiDose (sous la mention « EXP »). N'utilisez pas RebiDose si la date de péremption est dépassée.

Où faire l'injection avec RebiDose



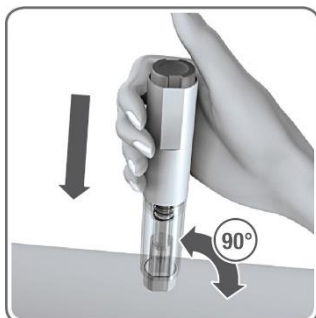
- Choisissez un site d'injection. Votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites).
- Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone, notez les sites d'injection utilisés et changez de site à chaque injection. Cela permet de limiter le risque de lésion de la peau (nécrose).
- REMARQUE : n'injectez pas dans les zones tuméfiées, indurées ou douloureuses ; signalez à votre médecin ou à un professionnel de santé toute anomalie que vous repérez.

Comment faire l'injection avec RebiDose

- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à faire l'injection.
- Avant l'injection, utilisez un tampon alcoolisé pour nettoyer la peau au site d'injection. Laissez la peau sécher. S'il reste un peu d'alcool sur la peau, il se peut que vous éprouviez une sensation de chaleur.



- Tenez RebiDose au niveau du corps du stylo et retirez le capuchon de l'autre main.



- Tenez RebiDose à angle droit (90°) par rapport au site d'injection. Appuyez le stylo contre votre peau jusqu'à ce que vous sentiez une résistance, ce qui permet de débloquer le bouton.



- Maintenez une pression suffisante sur la peau tout en appuyant sur le bouton avec le pouce. Vous entendrez un déclic signalant le début de l'injection et le piston commencera à bouger. Maintenez RebiDose pressé contre la peau pendant au moins dix secondes afin d'injecter tout le médicament.

Il n'est pas nécessaire de maintenir le bouton enfoncé avec le pouce une fois que l'injection a débuté.



- Retirez RebiDose du site d'injection. Le système de protection entoure automatiquement l'aiguille et se verrouille pour vous protéger de l'aiguille.

Après l'injection



- Regardez à travers la fenêtre transparente afin de vous assurer que le piston est descendu au fond en bas du stylo, comme illustré sur le schéma ci-contre.
- Faites un contrôle visuel pour vérifier qu'il n'y a plus de liquide. S'il reste du liquide, cela signifie que tout le médicament n'a pas été injecté et dans ce cas, vous devez demander de l'aide à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.
- Ne remplacez pas le capuchon de l'aiguille sur le RebiDose usagé. En effet, l'aiguille est maintenant recouverte par le système de protection. **Ne mettez pas les doigts dans le système de protection.**
- RebiDose est réservé à un usage unique et ne doit **jamais** être réutilisé.
- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement RebiDose. Demandez à votre pharmacien comment jeter RebiDose en toute sécurité

Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, à votre infirmier/ère, ou à votre pharmacien.

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est :