

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 2,5 mg d'alcool benzylique

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. DONNEES 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.

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 aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

A 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.

Mode d'administration

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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les

patients présentent 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.

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 x LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez

les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)/ Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections oculaires				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, taches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections vasculaires				Evénements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou

intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. 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 ou 12 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.

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

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

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

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

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 2,5 mg d'alcool benzylique

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. DONNEES 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.

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 aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

A 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.

Mode d'administration

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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) /Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections oculaires				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections vasculaires				Evénements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou

intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. 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 (interféron bêta-1a) est disponible en boîte de 1, 3 ou 12 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.

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

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

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

Date de première autorisation : 4 mai 1998
Date du premier renouvellement : 4 mai 2003
Date de dernier renouvellement d'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 1 mg d'alcool benzylique

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'IFN 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 : 1 mg d'alcool benzylique

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. DONNEES 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.

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Au commencement du traitement par Rebif et afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et ainsi réduire les effets indésirables, il est recommandé d'administrer 8,8 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les deux premières semaines de la thérapie, puis

22 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les 3^{ème} et 4^{ème} semaines, et enfin la totalité du dosage à 44 microgrammes à partir de la 5^{ème} semaine.

Mode d'administration

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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent.

Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte.

Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

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. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) /Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires				Evénements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. 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 (interféron bêta-1a) sont disponibles dans un coffret d'initiation composé de 6 doses individuelles de Rebif 8,8 microgrammes en seringues en verre de type I de 1 ml avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,2 ml de solution et 6 doses individuelles de Rebif 22 microgrammes en seringues en verre de type I de 1 ml avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,5 ml de solution.

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

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

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

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/007

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

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 7,5 mg d'alcool benzylique
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 mOsm/l et 450 mOsm/l.

4. DONNEES 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.

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 aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

A 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.

Mode d'administration

Rebif solution injectable en cartouche est destiné à un usage multidose et doit être utilisé uniquement avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart après formation spécifique du patient et/ou du soignant. Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans sa notice et dans le manuel d'utilisation du dispositif d'auto-injection 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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 ml. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) /Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide

Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections vasculaires				Événements thrombo-emboliques

Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère
----------------------------	--	--	--	--------------------------------------

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

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

Le dispositif d'auto-injection 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 cartouches.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en cartouche préremplie est prête à l'emploi avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart. Pour la conservation du dispositif d'auto-injection 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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/008

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

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 7,5 mg d'alcool benzylique
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 mOsm/l et 450 mOsm/l.

4. DONNEES 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.

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 aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

A 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.

Mode d'administration

Rebif solution injectable en cartouche est destiné à un usage multidose et doit être utilisé uniquement avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart après formation spécifique du patient et/ou du soignant. Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans sa notice et dans le manuel d'utilisation du dispositif d'auto-injection 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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 ml. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) /Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide

Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections vasculaires				Événements thrombo-emboliques

Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère
----------------------------	--	--	--	--------------------------------------

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

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

Le dispositif d'auto-injection 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 cartouches.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution injectable en cartouche préremplie est prête à l'emploi avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart. Pour la conservation du dispositif d'auto-injection 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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/009

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

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement d'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 7,5 mg d'alcool benzylique
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 mOsm/l et 450 mOsm/l.

4. DONNEES 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.

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Au commencement du traitement par Rebif et afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et ainsi réduire les effets indésirables, il est recommandé d'administrer 8,8 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les deux premières semaines de la thérapie, puis 22 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les 3^{ème} et 4^{ème} semaines, et enfin la totalité du dosage à 44 microgrammes à partir de la 5^{ème} semaine.

Mode d'administration

Rebif solution injectable en cartouche est destiné à un usage multidose et devra être utilisé uniquement avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart après formation spécifique du patient et/ou du soignant. Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans sa notice et dans le manuel d'utilisation du dispositif d'auto-injection 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 doivent 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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent.

Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte.

Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

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

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. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)/ Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections vasculaires				Événements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

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

Le dispositif d'auto-injection 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'auto-injection RebiSmart. Pour la conservation du dispositif d'auto-injection 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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/010

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

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 2,5 mg d'alcool benzylique
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. DONNEES 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.

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 aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

A 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.

Mode d'administration

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par voie 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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées,

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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)/ Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires				Evénements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. 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. Le coffret contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation.

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

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

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/000

EU/1/98/063/000

EU/1/98/063/000

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 2,5 mg d'alcool benzylique
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. DONNEES 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.

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 aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

A 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.

Mode d'administration

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par voie 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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 x LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000 à < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) /Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires				Evénements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. 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. Le coffret contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation.

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

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

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/000

EU/1/98/063/000

EU/1/98/063/000

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement d'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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'IFN 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 : 1 mg d'alcool benzylique

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'IFN 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 : 1 mg d'alcool benzylique

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. DONNEES 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.

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Au commencement du traitement par Rebif et afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et

ainsi réduire les effets indésirables, il est recommandé d'administrer 8,8 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les deux premières semaines de la thérapie, puis 22 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les 3^{ème} et 4^{ème} semaines, et enfin la totalité du dosage à 44 microgrammes à partir de la 5^{ème} semaine.

Mode d'administration

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par voie 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.

Utilisation pédiatrique

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte.

Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

4.3 Contre-indications

- Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des excipients.
- Episode 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

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris un 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.

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). Dépressions et idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et être associées à 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).

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 par un traitement de façon satisfaisante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

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 les patients présentent 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.

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 x LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin d'une atteinte hépatique apparaît (voir rubrique 4.8).

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.8), voire une insuffisance hépatique aiguë. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

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.

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. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8).

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

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. 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 moindre efficacité 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 médicaments.

Seules quelques rares données de tolérance 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 progressive primaire et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

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. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

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 pendant les poussées.

4.6 Grossesse et allaitement

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

Il n'existe aucune donnée concernant le passage de Rebif dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, la décision d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Rebif, doit être prise.

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

Des effets indésirables (sensations de vertige) affectant le système nerveux central sont associés à l'utilisation de l'interféron bêta : ils peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont

liées 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 réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, 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 les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous sont classées selon leur fréquence de survenue.

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000 à < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les données présentées, issues de la compilation des résultats de plusieurs essais cliniques dans la sclérose en plaques (placebo = 824 patients ; Rebif 22 microgrammes, 3 fois/semaine = 398 patients ; Rebif 44 microgrammes, 3 fois/semaine = 727 patients), montrent l'incidence des réactions indésirables observées à 6 mois (supérieure au placebo). Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système.

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie			Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) /Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Affections endocriniennes			Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie	
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie		Tentative de suicide

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, 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				Troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, taches floconneuses, occlusion d'une veine ou d'une artère rétinienne)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre	Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection	
Investigations	Augmentation asymptomatique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques

Classification par appareil/système	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires				Evénements thrombo-emboliques
Affections hépatobiliaires				Hépatite associée ou non à un ictère

*Réactions indésirables identifiées au cours de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

L'interféron bêta peut entraîner une atteinte hépatique sévère. Le mécanisme responsable de ces rares cas d'atteinte hépatique symptomatique n'est pas connu. La plupart du temps, l'insuffisance hépatique sévère est survenue au cours des six premiers mois de traitement. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou d'autres signes cliniques témoins d'un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB07.

Les interférons (IFNs) 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.

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

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 (3-12 millions UI), administrés 3 fois/semaine par voie sous-cutanée. A 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.

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 rechutes 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 cependant être interprétés avec prudence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. La demi-vie initiale est de l'ordre de quelques minutes et la demi-vie finale est de plusieurs heures, avec présence possible d'un compartiment profond. Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les taux sériques d'interféron bêta restent faibles, mais sont encore décelables 12 à 24 heures après l'injection. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente. Après une injection de 60 µg, le pic de concentration maximum, mesuré par la méthode immunosérologique, est approximativement de 6 à 10 UI/ml, environ 3 heures (en moyenne) après l'injection. Après administration sous-cutanée de la même dose, répétée toutes les 48 heures 4 fois de suite, il se produit une accumulation modérée (environ 2,5 x ASC).

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 est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 carcinogenèse 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. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Poloxamère 188
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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. 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 (interféron bêta-1a) sont disponibles dans un coffret d'initiation composé de 6 doses individuelles de Rebif 8,8 microgrammes en seringues en verre de type I de 1 ml avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,2 ml de solution et 6 doses individuelles de Rebif 22 microgrammes en seringues en verre de type I de 1 ml avec aiguille en acier inoxydable contenant 0,5 ml de solution. 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. Le coffret contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation.

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

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

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/000

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mai 1998

Date du premier renouvellement : 4 mai 2003

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 4 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant 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

ou

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ourietta
CH-1170 Aubonne
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 RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 9.0 présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

PSURs

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des rapports périodiques de pharmacovigilance tous les ans, sauf indication contraire.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE DE 1, 3 et 12 SERINGUES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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, 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.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation unidose uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/001 1 seringue préremplie
EU/1/98/063/002 3 seringues préremplies
EU/1/98/063/003 12 seringues préremplies

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rebif 22

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PREREMPLIE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE DE 1,3 et 12 SERINGUES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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, 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.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation unidose uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/004 1 seringue préremplie

EU/1/98/063/005 3 seringues préremplies

EU/1/98/063/006 12 seringues préremplies

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 44

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 44 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

44 microgrammes (12 millions UI)/0,5 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR (BOITE DE 6 x 8,8 microgrammes SERINGUES + 6 x 22 microgrammes SERINGUES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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 millions UI) d'interféron bêta-1a.
Chaque seringue préremplie (0,5 ml) de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes (6 millions UI) d'interféron bêta-1a.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

8,8 microgrammes (2,4 millions UI)/0,2 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES SEPARATIONS CARTONNEES
DU COFFRET D'INITIATION**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

(SEPARATION CARTONNEE SUPERIEURE)

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable

Interféron bêta-1a

Voie sous-cutanée

BRAILLE : rebif 8,8

(SEPARATION CARTONNEE INFERIEURE)

Rebif 22 microgrammes solution injectable

Interféron bêta-1a

Voie sous-cutanée

BRAILLE : rebif 22

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE DE 4 CARTOUCHES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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, 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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour utilisation multidose.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif d'auto-injection RebiSmart 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rebif 22/0,5

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
CARTOUCHE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes/0,5 ml solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

66 microgrammes (18 millions UI)/1,5 ml

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE DE 4 CARTOUCHES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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, 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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour utilisation multidose.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif d'auto-injection RebiSmart 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/009

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rebif 44/0,5

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
CARTOUCHES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 44 microgrammes/0,5 ml solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

132 microgrammes (36 millions UI)/1,5 ml

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR (BOITE DE 2 CARTOUCHES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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 millions UI) d'interféron bêta-1a dans 1,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le dispositif d'auto-injection RebiSmart 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
CARTOUCHE PRÉREMPLIE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 8,8 microgrammes/0,1 ml
Rebif 22 microgrammes/0,25 ml
Solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

132 microgrammes (36 millions UI)/1,5 ml

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE DE 1, 3 et 12 STYLO(S) PREREMPLI(S)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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, 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/000 1 stylo prérempli
EU/1/98/063/000 3 stylos préremplis
EU/1/98/063/000 12 stylos préremplis

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 22

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
STYLO PREREMPLI**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE DE 1, 3 et 12 STYLO(S) PREREMPLI(S)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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, 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/000 1 stylo prérempli
EU/1/98/063/000 3 stylos préremplis
EU/1/98/063/000 12 stylos préremplis

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 44

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 44 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

44 microgrammes (12 millions UI)/0,5 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR (BOITE DE 6 x 8,8 microgrammes STYLOS PREREMPLIS + 6 x 22 microgrammes STYLOS PREREMPLIS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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 millions UI) d'interféron bêta-1a dans 0,2 ml de solution.
Chaque stylo prérempli de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes (6 millions UI) d'interféron bêta-1a dans 0,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, poloxamère 188, 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/063/000

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rebif 8,8
rebif 22

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

8,8 microgrammes (2,4 millions UI)/0,2 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rebif 22 microgrammes solution injectable
Interféron beta-1a
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

22 microgrammes (6 millions UI)/0,5 ml.

6. AUTRES

Merck Serono Europe Ltd

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES SEPARATIONS CARTONNEES
DU COFFRET D'INITIATION**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

(SEPARATION CARTONNEE SUPERIEURE)

Rebif 8,8 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

Interféron bêta-1a

Voie sous-cutanée

BRAILLE : rebif 8,8

(SEPARATION CARTONNEE INFERIEURE)

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

Interféron bêta-1a

Voie sous-cutanée

BRAILLE : rebif 22

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

(SEPARATION CARTONNEE SUPERIEURE)

6 stylos préremplis

RebiDose

(SEPARATION CARTONNEE INFERIEURE)

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 l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débuter 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.

- Avant de débiter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les seringues Rebif pour vous 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.

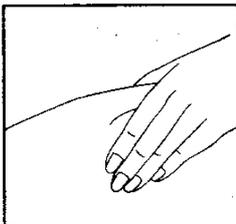
Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Comment injecter Rebif

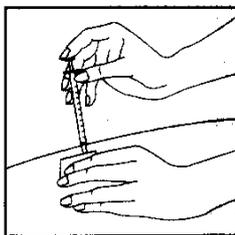
- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette. Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque 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 chaleur.



- 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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
 - fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
- **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*.

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*.

Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ».

Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
- La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
- 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 non déterminée*) : 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 fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)

- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 et 12 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rebif 44 microgrammes solution injectable en seringue préremplie Interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débuter 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.

- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les seringues Rebif avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart pour vous 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.

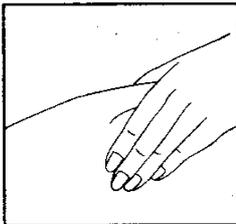
Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Comment injecter Rebif

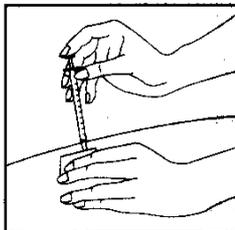
- Sélectionnez un site d'injection : votre médecin vous conseillera sur les sites d'injection recommandés (le haut des cuisses et le bas de l'abdomen sont de bons sites). Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette. Afin de ne pas injecter trop souvent dans la même zone et de limiter le risque 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 44 microgrammes 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 chaleur.



- 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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
 - fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
- **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*. 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*.

Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ».

Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
- La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
- 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 non déterminée*) : 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 votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)

- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Rebif

La substance active est l'interféron bêta-1a. Chaque cartouche contient 44 microgrammes ce qui correspond à 12 millions d'Unités Internationales (UI) d'interféron bêta-1a.

Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 et 12 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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 l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.

- Avant de débuter 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.
- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

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.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Début du traitement

Lorsqu'on commence le traitement et 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, la dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les seringues Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile. Il peut également être administré au moyen d'un auto-injecteur adapté.

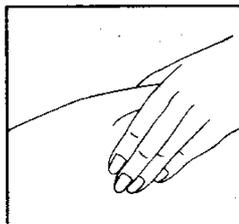
Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

Ce médicament est à usage unique.

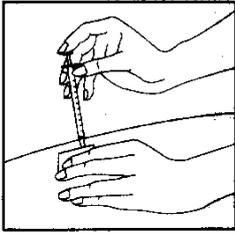
Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

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 22 microgrammes 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 chaleur.



- 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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,

- fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
- **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*. 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*. Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
 - La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
 - 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 non déterminée*) : 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 fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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 IU).
- Chaque seringue de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes d'interféron bêta-1a (6 millions IU).

Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 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 Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rebif 22 microgrammes/0,5 ml solution injectable en cartouche Interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.

- Avant de débuter 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.
- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Ce médicament est à usage multidose

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les cartouches Rebif avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart pour vous administrer le médicament à votre domicile.

Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

Ce médicament est à usage multidose.

Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Les instructions du fabricant du dispositif pour le chargement de la cartouche, la fixation de l'aiguille d'injection et l'administration de Rebif 22 microgrammes/0,5 ml doivent être scrupuleusement respectées.

Comment charger la cartouche Rebif

- 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 RebiSmart.
- Mettez la cartouche en place dans le dispositif et réalisez l'injection conformément aux instructions du manuel d'utilisation fourni avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart.

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). 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.
- Le manuel d'utilisation fourni avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart ainsi que votre médecin vous expliqueront comment choisir la dose de 22 microgrammes. Avant l'injection, veuillez-vous assurer que la dose affichée à l'écran du dispositif correspond bien à la dose prescrite de 22 microgrammes.
- 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 chaleur.
- Posez le dispositif d'auto-injection RebiSmart à angle droit (90°) contre votre peau.
- Appuyez sur le bouton d'injection.
- Attendez la fin de l'injection.
- Retirez le RebiSmart du site d'injection.
- Retirez et jetez l'aiguille conformément aux instructions du manuel d'utilisation du dispositif RebiSmart.
- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.

Des instructions complètes et détaillées sont fournies dans le manuel d'utilisation livré avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart.

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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
- fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
- peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
- rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
- très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
- non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

- **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*. 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*. Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
- La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
- 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 non déterminée*) : 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 fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires

- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif 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.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger

l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 cartouches.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров" 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσιά, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rebif 44 microgrammes/0,5 ml solution injectable en cartouche Interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.

- Avant de débuter 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.
- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Ce médicament est à usage multidose

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les cartouches Rebif avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart pour vous administrer le médicament à votre domicile.

Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

Ce médicament est à usage multidose.

Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Les instructions du fabricant du dispositif pour le chargement de la cartouche, la fixation de l'aiguille d'injection et l'administration de Rebif 44 microgrammes/0,5 ml doivent être scrupuleusement respectées.

Comment charger la cartouche Rebif

- 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 RebiSmart.
- Mettez la cartouche en place dans le dispositif et réalisez l'injection conformément aux instructions du manuel d'utilisation fourni avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart.

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). 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.
- Le manuel d'utilisation fourni avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart ainsi que votre médecin vous expliqueront comment choisir la dose de 44 microgrammes. Avant l'injection, veuillez vous assurer que la dose affichée à l'écran du dispositif correspond bien à la dose prescrite de 44 microgrammes.
- 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 chaleur.
- Posez le dispositif d'auto-injection RebiSmart à angle droit (90°) contre votre peau.
- Appuyez sur le bouton d'injection.
- Attendez la fin de l'injection.
- Retirez le RebiSmart du site d'injection.
- Retirez et jetez l'aiguille conformément aux instructions du manuel d'utilisation du dispositif RebiSmart.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.

Des instructions complètes et détaillées sont fournies dans le manuel d'utilisation livré avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart.

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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
- fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
- peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
- rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
- très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
- non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

- **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*. 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*. Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
- La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
- 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 non déterminée*) : 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 fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires

- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif 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.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger

l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 cartouches.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров" 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbaggasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσιά, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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 l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.

- Avant de débuter 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.
- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

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.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Ce médicament est à usage multidose

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Début du traitement

Le traitement est instauré en augmentant progressivement la dose afin de limiter l'apparition de certains effets indésirables.

Le coffret d'initiation comprend deux cartouches identiques de Rebif et vous pouvez démarrer le traitement avec n'importe laquelle de ces deux cartouches. Le dispositif RebiSmart, programmé pour vous guider tout au long de la période d'initiation, augmentera automatiquement la dose pendant cette période. Il vous indiquera également à quel moment changer de cartouche.

Le dispositif permet de s'assurer que :

- 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.

A partir de la 5^{ème} semaine, c'est-à-dire à la fin de votre période d'initiation, le dispositif d'auto-injection RebiSmart passera automatiquement en injection standard.

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Vous devrez, au moyen du menu RebiSmart, sélectionner la dose prescrite par votre médecin pour que votre dosage soit correctement enregistré.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les cartouches Rebif avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart pour vous administrer le médicament à votre domicile.

Pour l'administration de Rebif, lisez attentivement les instructions suivantes :

Ce médicament est à usage multidose.

Seule une solution limpide à opalescente (laiteuse), sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être administrée.

Les instructions du fabricant du dispositif pour le chargement de la cartouche, la fixation de l'aiguille d'injection et l'administration de Rebif doivent être scrupuleusement respectées.

Comment charger la cartouche Rebif

- 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 RebiSmart.
- Mettez la cartouche en place dans le dispositif et réalisez l'injection conformément aux instructions du manuel d'utilisation fourni avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart.

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). 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.
- Le dispositif d'auto-injection RebiSmart comporte un menu « initiation/titration ». Pour l'activer, sélectionnez d'abord 44 microgrammes, puis sélectionnez « titration », appuyez sur « change », sélectionnez « on », appuyez sur « ok » et confirmez « titration on » en appuyant sur « ok ».
- 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 chaleur.
- Posez le dispositif d'auto-injection RebiSmart à angle droit (90°) contre votre peau.
- Appuyez sur le bouton d'injection.
- Attendez la fin de l'injection.
- Retirez le RebiSmart du site d'injection.
- Retirez et jetez l'aiguille conformément aux instructions du manuel d'utilisation du dispositif RebiSmart.
- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.

Des instructions complètes et détaillées sont fournies dans le manuel d'utilisation livré avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart.

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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
 - fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
-
- **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*. 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*. Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).

- La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
- 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 non déterminée) : 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 votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif 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.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rebif 22 microgrammes solution injectable en stylo prérempli Interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- 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.

- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les stylos préremplis de Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile.

Pour les instructions de manipulation de Rebif en stylo prérempli, lisez attentivement le manuel d'utilisateur RebiDose distinct contenu dans la boîte.

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.

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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.

- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
 - fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
- **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*.

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*.
Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ».
Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
- La **dépression** est un *fréquent* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
- 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 non déterminée*) : 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 votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg
MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσιά, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

INSTRUCTIONS POUR LA MANIPULATION DE REBIF EN STYLO PREREMPLI (RebiDose)

Cette rubrique contient des informations permettant d'utiliser RebiDose correctement. La ou les premières injections 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 pourra 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.

Comment utiliser RebiDose

Votre médecin vous a prescrit Rebif en RebiDose pour une injection dans les tissus cutanés, juste sous la peau.
Chaque RebiDose ne peut être utilisé que pour une seule injection.

Lisez attentivement et entièrement les instructions suivantes avant d'utiliser RebiDose.

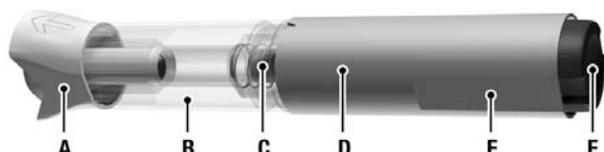
Matériel

Pour vous administrer une injection, vous aurez besoin :

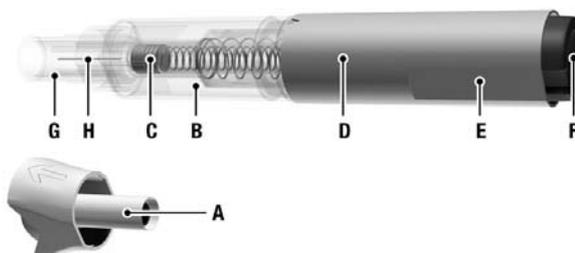
- d'un RebiDose neuf et
- de tampons alcoolisés ou produits similaires.

Voici une représentation de RebiDose.

Avant l'injection



Après l'injection



A. Capuchon

B. Zone de contrôle transparente

C. Piston

D. Étiquette

E. Corps du stylo

F. Bouton

G. Système de protection

H. Aiguille

Que faire avant de vous administrer une injection sous-cutanée avec RebiDose

- 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 zone de contrôle 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, infirmière ou pharmacien.
- Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette de RebiDose (sous la mention « EXP »). Vous pouvez également vérifier la date de péremption sur l'emballage extérieur de RebiDose. 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 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.
- 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 administrer 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. Enfoncez le stylo 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'administrer la totalité du 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.



- Regardez à travers la zone de contrôle transparente pour vérifier que le piston est descendu au fond en bas du stylo, comme illustré sur le schéma ci-contre.
- Vérifiez visuellement qu'il n'y a plus de liquide. S'il reste du liquide, tout le médicament n'a pas été injecté et vous devez demander de l'aide à votre médecin ou infirmière.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.

En cas de problème lors de l'utilisation de RebiDose, demandez de l'aide à votre médecin ou infirmière.

Comment jeter les RebiDose usagés

- RebiDose est réservé à un usage unique et ne doit **jamais** être réutilisé.
- Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille sur le RebiDose usagé.
- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement RebiDose dans un récipient adapté.
- Pour éviter toute blessure, **n'introduisez jamais les doigts dans l'ouverture du système de protection** recouvrant l'aiguille.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rebif 44 microgrammes solution injectable en stylo prérempli Interféron bêta-1a

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.
- Avant de débuter 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.

- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzylique par dose.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les stylos préremplis de Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile.

Pour les instructions de manipulation de Rebif en stylo prérempli, lisez attentivement le manuel d'utilisateur RebiDose distinct contenu dans la boîte.

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.

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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.

- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
 - fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
- **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*. 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*. Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. Les éventuels symptômes qui en résultent sont la fatigue, une moindre résistance aux infections, des ecchymoses ou un saignement inexpliqué. Les tests de la fonction hépatique peuvent être perturbés. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
 - La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.
 - 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 non déterminée*) : 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 votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg
MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσιά, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

INSTRUCTIONS POUR LA MANIPULATION DE REBIF EN STYLO PREREMPLI (RebiDose)

Cette rubrique contient des informations permettant d'utiliser RebiDose correctement. La ou les premières injections 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 pourra 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.

Comment utiliser RebiDose

Votre médecin vous a prescrit Rebif en RebiDose pour une injection dans les tissus cutanés, juste sous la peau.
Chaque RebiDose ne peut être utilisé que pour une seule injection.

Lisez attentivement et entièrement les instructions suivantes avant d'utiliser RebiDose.

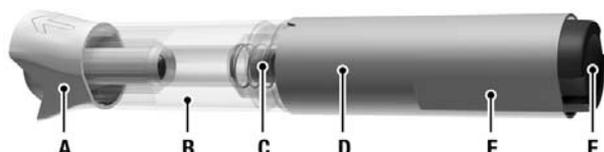
Matériel

Pour vous administrer une injection, vous aurez besoin :

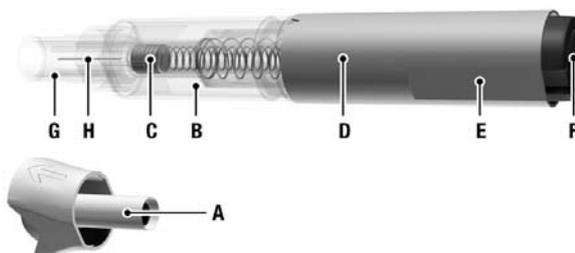
- d'un RebiDose neuf et
- de tampons alcoolisés ou produits similaires.

Voici une représentation de RebiDose.

Avant l'injection



Après l'injection



A. Capuchon

B. Zone de contrôle transparente

C. Piston

D. Étiquette

E. Corps du stylo

F. Bouton

G. Système de protection

H. Aiguille

Que faire avant de vous administrer une injection sous-cutanée avec RebiDose

- 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 zone de contrôle 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, infirmière ou pharmacien.
- Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette de RebiDose (sous la mention « EXP »). Vous pouvez également vérifier la date de péremption sur l'emballage extérieur de RebiDose. 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 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.
- 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 administrer 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. Enfoncez le stylo 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'administrer la totalité du 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.



- Regardez à travers la zone de contrôle transparente pour vérifier que le piston est descendu au fond en bas du stylo, comme illustré sur le schéma ci-contre.
- Vérifiez visuellement qu'il n'y a plus de liquide. S'il reste du liquide, tout le médicament n'a pas été injecté et vous devez demander de l'aide à votre médecin ou infirmière.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.

En cas de problème lors de l'utilisation de RebiDose, demandez de l'aide à votre médecin ou infirmière.

Comment jeter les RebiDose usagés

- RebiDose est réservé à un usage unique et ne doit **jamais** être réutilisé.
- Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille sur le RebiDose usagé.
- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement RebiDose dans un récipient adapté.
- Pour éviter toute blessure, **n'introduisez jamais les doigts dans l'ouverture du système de protection** recouvrant l'aiguille.

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 l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rebif et dans quel 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. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REBIF ET DANS QUEL 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REBIF

N'utilisez jamais Rebif

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à l'un des autres composants contenus dans Rebif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous souffrez actuellement de dépression sévère

Faites attention avec Rebif

Avant d'utiliser Rebif, vous devez informer votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- Rebif ne doit être utilisé que sous la surveillance de votre médecin.

- Avant de débuter 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.
- Avant de débuter votre traitement par Rebif, prévenez votre médecin en cas d'allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament.

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.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous utilisez ou avez utilisé récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous utilisez des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas commencer un traitement par Rebif si vous êtes enceinte. Si vous prenez Rebif et que vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces. En cas de début de grossesse ou si vous envisagez une grossesse pendant le traitement par Rebif, demandez conseil à votre médecin.

Si vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Rebif est déconseillée si vous allaitez.

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, parlez-en à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Rebif

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.

Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

3. COMMENT UTILISER REBIF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Début du traitement

Lorsqu'on commence le traitement et 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, la dose habituelle est de 44 microgrammes (12 millions UI) administrée 3 fois par semaine chez l'adulte et chez le patient de plus de 16 ans. 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.
- chez les adolescents de plus de 12 ans.

Rebif doit être administré, si possible :

- 3 fois par semaine
- les 3 mêmes jours (de chaque semaine) (l'intervalle doit être au moins de 48 heures)
- au même moment de la journée (de préférence le soir).

Mode d'administration

Rebif doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

La ou les premières injections 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 pourra utiliser les stylos préremplis de Rebif pour vous administrer le médicament à votre domicile.

Pour les instructions de manipulation de Rebif en stylo prérempli, lisez attentivement le manuel d'utilisateur RebiDose distinct contenu dans la boîte.

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.

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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rebif peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Interrompez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables 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.
- 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.
- Si vous vous sentez particulièrement **déprimé** ou si vous avez des **pensées suicidaires**, consultez immédiatement votre médecin.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante :

- très fréquent : survient chez plus d'1 sujet sur 10,
 - fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 100,
 - peu fréquent : survient chez 1 à 10 sujets sur 1 000,
 - rare : survient chez 1 à 10 sujets sur 10 000,
 - très rare : survient chez moins d'1 sujet sur 10 000,
 - non déterminée : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
-
- **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*. 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*. Afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection, reportez-vous aux recommandations de la rubrique « Faites attention avec Rebif ». Le site d'injection peut quelquefois s'infecter (*fréquence non déterminée*) ; 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 (*très fréquent*). 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. 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. Des cas d'inflammation du foie ont également été rapportés (*fréquence non déterminée*). 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 « Contactez immédiatement votre médecin ... »).
 - La **dépression** est *fréquente* chez les patients traités pour une sclérose en plaques. Si vous vous

sentez déprimé, consultez immédiatement votre médecin.

- 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 non déterminée*) : 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 votre médecin.

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants :

Très fréquent :

- Maux de tête

Fréquent :

- Insomnie (troubles du sommeil)
- Diarrhée, nausées, vomissements,
- Démangeaisons, rash (éruptions cutanées)
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fatigue, fièvre, frissons

Fréquence non déterminée :

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Gonflement du visage, urticaire
- Tentative de suicide
- Convulsions
- Réactions cutanées graves - avec parfois des lésions des muqueuses
- Inflammation du foie (hépatite)
- Chute de cheveux
- 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)
- Purpura thrombocytopénique thrombotique / Syndrome hémolytique et urémique : affection qui peut être associée à la formation de petits caillots sanguins, à un risque accru d'ecchymoses, de saignement, à une diminution des plaquettes, à une anémie, à une grande faiblesse et à des problèmes rénaux.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour l'interféron bêta (fréquence non déterminée) :

- Sensations de vertige
- Nervosité
- Perte d'appétit
- Dilatation des vaisseaux sanguins et palpitations
- Perturbations du cycle menstruel

Vous ne devez pas interrompre ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REBIF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rebif après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP.

A 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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Rebif si vous remarquez des signes visibles de dégradation, par exemple si la solution n'est plus limpide ou si elle contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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 IU).
- Chaque stylo prérempli de Rebif 22 microgrammes contient 22 microgrammes d'interféron bêta-1a (6 millions IU).

Les autres composants sont : mannitol, poloxamère 188, méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 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 Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0032 2 686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino LTD
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +3120-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono OÜ
Ahtri 12,
EE-10151, Tallinn
Tel: +372 6116220

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: + 43 1 57600-0

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσιά, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

INSTRUCTIONS POUR LA MANIPULATION DE REBIF EN STYLO PREREMPLI (RebiDose)

Cette rubrique contient des informations permettant d'utiliser RebiDose correctement. La ou les premières injections 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 pourra 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.

Comment utiliser RebiDose

Votre médecin vous a prescrit Rebif en RebiDose pour une injection dans les tissus cutanés, juste sous la peau.

Chaque RebiDose ne peut être utilisé que pour une seule injection.

Lisez attentivement et entièrement les instructions suivantes avant d'utiliser RebiDose.

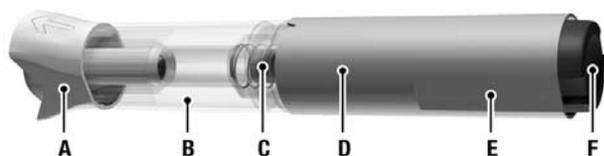
Matériel

Pour vous administrer une injection, vous aurez besoin :

- d'un RebiDose neuf et
- de tampons alcoolisés ou produits similaires.

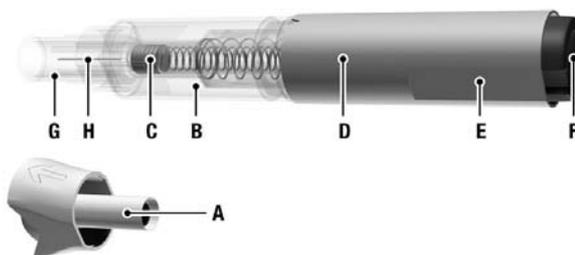
Voici une représentation de RebiDose.

Avant l'injection



- A. Capuchon
- B. Zone de contrôle transparente
- C. Piston
- D. Étiquette

Après l'injection



- E. Corps du stylo
- F. Bouton
- G. Système de protection
- H. Aiguille

Que faire avant de vous administrer une injection sous-cutanée avec RebiDose

- 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 zone de contrôle 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, infirmière ou pharmacien.
- Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette de RebiDose (sous la mention « EXP »). Vous pouvez également vérifier la date de péremption sur l'emballage extérieur de RebiDose. 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 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.
- 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 administrer 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. Enfoncez le stylo 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'administrer la totalité du 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.



- Regardez à travers la zone de contrôle transparente pour vérifier que le piston est descendu au fond en bas du stylo, comme illustré sur le schéma ci-contre.
- Vérifiez visuellement qu'il n'y a plus de liquide. S'il reste du liquide, tout le médicament n'a pas été injecté et vous devez demander de l'aide à votre médecin ou infirmière.

- Massez doucement le site d'injection avec un tampon sec de coton ou de gaze.

En cas de problème lors de l'utilisation de RebiDose, demandez de l'aide à votre médecin ou infirmière.

Comment jeter les RebiDose usagés

- RebiDose est réservé à un usage unique et ne doit **jamais** être réutilisé.
- Ne remplacez jamais le capuchon de l'aiguille sur le RebiDose usagé.
- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement RebiDose dans un récipient adapté.
- Pour éviter toute blessure, **n'introduisez jamais les doigts dans l'ouverture du système de protection** recouvrant l'aiguille.