Rebif

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

* Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β-1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).
** produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rebif est indiqué dans le traitement :

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 22 microgrammes et Rebif 44 microgrammes solution injectable en cartouche sont disponibles pour utilisation avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart, qui permet une titration automatique de la dose adaptée aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Posologie

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

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

Microangiopathie thrombotique (MAT)

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

Dépression et idées suicidaires

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

Troubles comitiaux

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

Troubles cardiaques

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

Nécrose au site d'injection

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

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

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

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

Atteinte hépatique

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de

symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1er, 3ème et 6ème 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 × LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

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

Affections du rein et des voies urinaire

Syndrome néphrotique

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

Perturbations des examens biologiques

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

Troubles thyroïdiens

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

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère

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

Anticorps neutralisants

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

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

Autres formes de sclérose en plaques

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

Excipients

Teneur en sodium

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

Alcool benzylique

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de

dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables

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

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

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

Affections du système immunitaire
Rare : Réactions anaphylactiques*

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

Affections psychiatriques
Fréquent : Dépression, insomnie
Rare : Tentative de suicide*

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

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

Affections vasculaires
Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques*

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

Affections gastro-intestinales
Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, alopécie*
Peu fréquent : Urticaire*
Rare : Œdème de Quincke (angiœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquent : Myalgie, arthralgie
Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*

Affections du rein et des voies urinaires
Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique 4.4)

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

Population pédiatrique

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

Effets de classe

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

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

Hypertension artérielle pulmonaire

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Site Internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB07

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

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

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

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

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

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

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

Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine, soit Rebif 44 microgrammes une fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques

cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 microgrammes de Rebif trois fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale.

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

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

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

Sclérose en plaques récurrente/rémittente

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

Sclérose en plaques secondairement progressive

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

Sclérose en plaques primaire progressive

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2026

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