



REBIF®

betainterferona 1a

Merck S/A

Bula para o profissional de saúde

**Solução injetável em seringas preenchidas
22 mcg/0,5 mL e 44 mcg/0,5 mL**



betainterferona 1a

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de betainterferona 1a em seringa preenchida.

Rebif® 22 mcg (6 MUI): seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 12 seringas preenchidas com agulha fixa prontas para uso.

Rebif® 44 mcg (12 MUI): seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 12 seringas preenchidas com agulha fixa prontas para uso.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida com 0,5 mL contém:

	Rebif® 22 mcg (6 MUI)	Rebif® 44 mcg (12 MUI)
betainterferona 1a*	22 mcg	44 mcg
Excipientes: álcool benzílico, manitol, levometionina, poloxâmer, acetato de sódio.		

* Livre de soro fetal bovino e albumina humana.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esclerose múltipla recidivante-remitente (uso adulto e pediátrico acima de 12 anos)

Rebif® (betainterferona 1a) é indicado para o tratamento da esclerose múltipla caracterizada pela presença de surtos, e demonstrou eficácia na redução do número e gravidade destes, assim como na estabilização da progressão da doença.

Evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla (uso adulto)

Rebif® 44 mcg também é indicado para uso em pacientes com um único evento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, caso tenham sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que se encontram em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida.

A indicação de Rebif® e sua respectiva posologia é de exclusiva definição do médico e deve ser precedida de um diagnóstico preciso sobre o estágio da doença, de exames laboratoriais, de ressonância magnética por imagem e de outros parâmetros de diagnóstico de conhecimento do médico especialista que acompanha o tratamento do paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esclerose múltipla recidivante-remitente

O estudo PRISMS demonstrou que pacientes com esclerose múltipla recidivante apresentaram maior benefício, por meio de avaliação clínica e de ressonância magnética por imagem (RMI), com o uso de 44 mcg (3 x semana), em comparação com a menor dose de 22 mcg (3 x semana). Os dados de quatro anos também demonstraram que a progressão da incapacidade, surtos e atividade na RMI foram insignificantes nos pacientes que receberam betainterferona 1a 44 mcg (3 x semana) durante o estudo e maiores no grupo que recebeu placebo durante 1-2 anos, seguido de betainterferona 1a 22 mcg (3 x semana) nos anos 3-4 (The PRISMS Study Group & the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 2001).

Ocorreu uma potencial perda dos benefícios do tratamento com betainterferona 1a devido à demora do início do tratamento ou por perda de cursos de tratamento tempo-dose dependentes não ótimos, que não puderam ser posteriormente recuperados (Schwid & Bever, 2001). Além disso, como o processo da doença evoluiu, diminuiu a extensão dos benefícios que poderiam ser obtidos com a betainterferona. Em estudos clínicos realizados com pacientes portadores de esclerose múltipla secundária progressiva com surtos, foi demonstrado que o tratamento com betainterferona trouxe um benefício significativo relacionado à exacerbação. Nenhum efeito significativo pôde ser demonstrado em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva mais avançada (sem surtos) (European Study Group on interferon beta-1b in Secondary Progressive MS, 1998; Kappos et al., 2001; Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of recombinant interferon beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, 2001).

A segurança e eficácia do Rebif® têm sido avaliadas em pacientes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 mcg (3-12 MUI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif® 44 mcg demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos. A proporção de pacientes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (Rebif® 44 mcg). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de pacientes tratados com Rebif® 22 mcg e de 29% no grupo de pacientes tratados com Rebif® 44 mcg, em comparação com um grupo de pacientes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif® 22 mcg ou 44 mcg durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6.5), Rebif® não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de pacientes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos pacientes sem surtos, mas nos pacientes com surtos a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif® 22 mcg combinado com Rebif® 44 mcg). Os resultados obtidos posteriormente neste subgrupo deverão ser interpretados com precaução.

Evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif® com duração de dois anos foi realizado em pacientes com um único evento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os pacientes incluídos no estudo tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagem por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos uma foi ovoide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do paciente tinha de ser excluída.

Os pacientes foram selecionados aleatoriamente em duplo-cego em grupos recebendo Rebif® 44 mcg administrado três vezes por semana, Rebif® 44 mcg administrado uma vez por semana ou placebo. Se ocorresse um segundo evento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os pacientes mudavam para a posologia recomendada de Rebif® 44 mcg administrado três vezes por semana numa concepção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à seleção aleatória inicial. A média de idade foi de 29 anos, variando de 17 a 51 anos. Os resultados da eficácia de Rebif® 44 mcg administrado três vezes por semana comparativamente com placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	Tratamento		Comparação de tratamentos Rebif 44 mcg 3x/s <i>versus</i> placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg 3x/s (n=171)	Redução do risco	Razão de risco pelo método proporcional de Cox (IC 95%)	<i>Log-rank</i> Valor p
Conversão de McDonald (2005)					
Número de eventos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de eventos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias dos mínimos quadrados (EP)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
3x/s: três vezes por semana, IC: intervalo de confiança * Razão da média dos mínimos quadrados [IC: 95%]					

Até o momento não existe uma definição bem estabelecida de paciente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2, ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos um mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em pacientes classificados como de alto risco.

Uso em idosos

Não existem dados disponíveis relativos ao uso do Rebif® em pacientes idosos para o tratamento de evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif® não foi ainda investigado em pacientes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

As interferonas são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas. Rebif® (betainterferona 1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com a betainterferona humana endógena. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês),

sendo, portanto, glicosilado como a proteína natural. O mecanismo de ação preciso do Rebif® na esclerose múltipla continua ainda em estudo.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif®. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2'5'OAS sintetase e as concentrações séricas de beta-2 microglobulina e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir em 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis.

Marcadores de resposta biológica (por exemplo, 2',5'-OAS atividade, neopterina e beta-2 microglobulina) são induzidos pela betainterferona 1a após doses subcutâneas administradas a voluntários sadios e a pacientes com esclerose múltipla. Os tempos para as concentrações de pico após uma única injeção subcutânea foram de 24 a 48 horas para neopterina, beta-2 microglobulina e 2'5'OAS, 12 horas para MX1 e 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Foram observados picos de altura e tempo semelhantes para a maioria destes marcadores após a primeira e a sexta administrações.

A administração de Rebif® 22 mcg três vezes por semana inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α e TNF- β) induzida por mitogênio por células mononucleares de sangue periférico que, em média, foi perto de duas vezes aquela observada com Rebif® 22 mcg ou 66 mcg administrado uma vez por semana.

São desconhecidas as relações entre os níveis séricos de betainterferona 1a e as atividades farmacodinâmicas mensuráveis para o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) a betainterferona 1a exerce seus efeitos sobre a esclerose múltipla. Não foram observados efeitos relacionados com o sexo nos parâmetros farmacodinâmicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração intravenosa em voluntários sadios, a betainterferona 1a demonstra um declínio multiexponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. A meia-vida inicial é da ordem de minutos e a meia-vida terminal de várias horas. Quando administrado por via subcutânea ou intramuscular, os níveis séricos da betainterferona permanecem baixos, mas são ainda mensuráveis até 12 a 24 horas após a administração. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif® produzem uma exposição equivalente à betainterferona.

Distribuição

Concentrações máximas foram observadas 3-8 horas após injeções subcutâneas repetidas de Rebif® em doses de 22 e 44 mcg.

Eliminação

Após doses subcutâneas repetidas em voluntários sadios, os principais parâmetros farmacocinéticos (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram proporcionalmente ao aumento da dose de 22 mcg para 44 mcg. A meia-vida aparente é estimada em 50 a 60 horas, o que está em consonância com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo

A betainterferona 1a é metabolizada e excretada principalmente pelo fígado e pelos rins.

Não foram observados efeitos relacionados com o sexo nos parâmetros farmacocinéticos. Não foi estabelecida a farmacocinética de Rebif® em pacientes pediátricos e geriátricos ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Dados pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Carcinogenicidade: Rebif[®] não foi avaliado com relação à carcinogenicidade.

Toxicidade de reprodução: Um estudo de toxicidade embriofetal em macacos demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Um aumento do risco de abortos foi relatado em estudos em animais com altas doses de outras interferonas alfa e beta. Não existe informação disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rebif[®] não deve ser utilizado no caso de:

- hipersensibilidade à betainterferona recombinante ou natural, ou a qualquer outro excipiente da formulação;
- depressão grave e/ou ideação suicida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados sobre as reações adversas mais comuns associadas à administração de betainterferona, incluindo sintomas pseudogripais. Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapia e diminuem em frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia trombótica

Foram relatados casos de microangiopatia trombótica, que se manifesta como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo episódios fatais. Os eventos foram relatados em vários momentos durante o tratamento e podem ocorrer após muitos anos de terapia com Rebif[®]. É recomendado o monitoramento dos primeiros sintomas, como por exemplo, novo início de hipertensão, insuficiência renal e trombocitopenia. Faz-se necessário tratamento imediato da PTT/SHU e recomenda-se a descontinuação do tratamento com Rebif[®].

Depressão e ideação suicida

Rebif[®] deve ser utilizado com cautela nos pacientes com histórico prévio ou atual de depressão, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida. Sabe-se da ocorrência de depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferonas. Os pacientes tratados com betainterferona 1a devem ser alertados a comunicarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os pacientes com depressão devem ser acompanhados rigorosamente durante tratamento com Rebif[®] e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapia com Rebif[®].

Crises convulsivas

Rebif[®] deve ser administrado com cautela a pacientes com história clínica de convulsões ou em tratamento com antiepiléticos, especialmente se a epilepsia não está adequadamente controlada.

Doença cardíaca

Pacientes com doenças cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias, devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início do tratamento com betainterferona 1a. Os sintomas pseudogripais associados à terapêutica com betainterferona 1a podem constituir fatores de estresse para pacientes com alterações cardíacas.

Necrose no local da injeção

Foi relatada necrose no local da injeção em pacientes sob tratamento com Rebif[®]. Para minimizar o risco de necrose no local da injeção, os pacientes devem ser avisados para utilizar uma técnica asséptica de injeção e alternar os locais de aplicação em cada administração.

Os procedimentos da autoadministração pelo paciente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção. Se o paciente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o paciente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções de Rebif[®]. No caso de os pacientes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif[®] deve ser interrompido até haver cicatrização. Os pacientes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a área de necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif[®], foi comum a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase, ALT), desenvolvendo-se em 1-3% dos pacientes aumentos das transaminases hepáticas cinco vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorados antes de se iniciar o tratamento, no decurso dos meses 1, 3 e 6, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif[®] se a ALT se elevar cinco vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif[®] deve ser iniciado com cautela em pacientes com história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, abuso de álcool ou ALT sérica elevada ($> 2,5$ vezes LSN). O tratamento com Rebif[®] deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif[®], como outras betainterferonas, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda. Desconhece-se o mecanismo da rara disfunção hepática sintomática. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controlos periódicos da função hepática antes de se iniciar o tratamento, no decurso dos meses 1, 3 e 6, e depois, periodicamente.

Alterações laboratoriais

Alterações dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferonas. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para o monitoramento de pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se monitoração das enzimas hepáticas, contagem leucocitária total e diferencial e contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início do tratamento com Rebif[®] e, posteriormente, de forma periódica, na ausência de sintomas clínicos.

Distúrbios da tiroide

Os pacientes em tratamento com Rebif[®] podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tiroide. Recomenda-se a realização de testes de função tiroideana na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, a cada 6 – 12 meses após o início do tratamento. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas estes devem ser efetuados caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideana.

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve-se ter cautela e manter uma rigorosa vigilância quando se administra betainterferona 1a em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática graves e em pacientes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem-se desenvolver anticorpos séricos neutralizantes contra a betainterferona 1a. A taxa exata de incidência de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif® 22 mcg, aproximadamente 24% dos pacientes desenvolvem anticorpos séricos persistentes à betainterferona 1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica à betainterferona 1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente elucidado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (ressonância magnética nuclear). Se um paciente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif® e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação risco/benefício para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif®.

Outras formas de esclerose múltipla

O uso de vários testes para detectar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes. Os dados disponíveis relativos à eficácia e segurança são escassos em pacientes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatorial.

Excipientes

Álcool benzílico

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Rebif® contém álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. Monitorar os pacientes menores de 3 anos de idade para sintomas respiratórios. Alertar pacientes grávidas ou amamentando sobre o risco potencial do álcool benzílico, que pode acumular-se ao longo do tempo e causar acidose metabólica. Utilizar com precaução em pacientes com insuficiência hepática ou renal devido ao risco potencial de acúmulo de álcool benzílico com o tempo, podendo levar a acidose metabólica.

Uso pediátrico

Rebif® não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade portadoras de esclerose múltipla.

Gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uma grande quantidade de dados (mais de 1.000 resultados de gravidez) provenientes de registros de gravidez e de experiência pós-comercialização não indicam nenhum efeito adverso na gravidez ou nos recém-nascidos após exposição à betainterferona antes da concepção e/ou durante a gravidez.

Um registro prospectivo europeu na gravidez com betainterferona encerrou 948 desfechos conhecidos de gravidez com 573 exposições durante o primeiro trimestre, e dados limitados no segundo e terceiro trimestres. A taxa geral relatada de malformações congênitas em nascidos vivos e de abortos espontâneos foi compatível com as taxas observadas na população geral e em pacientes com esclerose múltipla que não receberam nenhum tratamento.

Em um estudo retrospectivo baseado em registros, foram analisados dados provenientes de 3.054 resultados de gravidez em mulheres com esclerose múltipla. Não foram encontradas evidências de um risco aumentado de resultados adversos graves sobre a gravidez, incluindo abortos espontâneos e anomalias congênitas graves após exposição à betainterferona antes e/ou durante a gestação, em comparação com mulheres com esclerose múltipla que não foram expostas a qualquer fármaco modificador da doença dentro do estudo. Além disso, verificou-se que a exposição à betainterferona não afeta o peso médio ao nascimento e o risco de parto prematuro.

Uma revisão abrangente da literatura sobre dados publicados suporta os resultados dos dois estudos. A betainterferona pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Os dados da literatura são limitados sobre a transferência de betainterferona 1a para o leite materno. Contudo, estes sugerem que os níveis desta molécula encontram-se baixos no leite humano. Não foram relatados efeitos nocivos em lactentes de mulheres tratadas com betainterferona 1a.

O benefício e o risco potencial da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade médica da mãe para o tratamento com betainterferona 1a.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Efeitos adversos menos frequentemente relatados, relacionados com o sistema nervoso central e associados com o uso de betainterferonas, podem influenciar a capacidade do paciente em dirigir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas com Rebif® (betainterferona 1a) em seres humanos.

Tem sido relatado que as interferonas podem reduzir em seres humanos e animais a atividade das enzimas dependentes do citocromo P450. É necessária cautela ao se administrar Rebif® em combinação com medicamentos que têm índice terapêutico estreito e que sejam em grande parte dependentes do sistema hepático citocromo P450 de depuração, por exemplo, antiepilépticos e algumas classes de antidepressivos. A interação do Rebif® com corticosteroides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não foi estudada sistematicamente. Estudos clínicos indicam que pacientes com esclerose múltipla podem receber Rebif® e corticosteroides ou ACTH durante os surtos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Rebif® é apresentado na forma de solução límpida a opalescente, em seringa preenchida com agulha fixa. Cada seringa contém 0,5 mL de solução injetável pronta para uso para administração única. Não utilizar o medicamento caso detecte qualquer sinal visível de alteração, como se a solução não estiver límpida e/ou contenha partículas.

A seringa preenchida e o clipe de titulação são de uso único e não devem ser reutilizados. Após a injeção, descarte a seringa utilizada com o clipe anexado em local apropriado.

Pode também ser administrada com um autoaplicador apropriado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de esclerose múltipla.

Rebif® encontra-se disponível em duas dosagens: 22 mcg e 44 mcg.

Esclerose múltipla recidivante-remittente (uso adulto e pediátrico acima de 12 anos).

A posologia recomendada de Rebif® é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos pacientes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de Rebif® 22 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério médico.

Quando se inicia o tratamento com Rebif®, a dose deve ser escalonada gradualmente a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas. Recomenda-se a administração de 8,8 microgramas (0,1 mL da seringa de 44 microgramas ou 0,2 mL da seringa de 22 microgramas) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana durante as duas primeiras semanas de tratamento; 22 microgramas (0,25 mL da seringa de 44 microgramas ou a seringa de 22 microgramas na sua totalidade) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana nas semanas 3 e 4, e o conteúdo total da seringa de 44 microgramas três vezes por semana a partir da quinta semana, conforme demonstrado na tabela abaixo:

Titulação utilizando a seringa preenchida de Rebif®	1ª e 2ª semana de tratamento	3ª e 4ª semana de tratamento	5ª semana em diante
	Dose administrada de Rebif® em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Rebif® em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Rebif® em mcg e mL três vezes por semana
Rebif® 22 mcg	8,8 mcg (0,2 mL)	22 mcg (0,5 mL)	-----
Rebif® 44 mcg	8,8 mcg (0,1 mL)	22 mcg (0,25 mL)	44 mcg (0,5 mL)

Para maior comodidade do paciente, a dose pode ser escalonada utilizando o acessório Rebiclip®, conforme demonstrado na tabela abaixo:

Titulação utilizando a seringa preenchida de Rebif® com o Rebiclip®	1ª e 2ª semana de tratamento		3ª e 4ª semana de tratamento	5ª semana em diante
	Dose administrada de Rebif® em mcg e mL, três vezes por semana, utilizando o clipe de titulação de 20% (cor branca)	Dose administrada de Rebif® em mcg e mL, três vezes por semana, utilizando o clipe de titulação de 40% (cor amarela)	Dose administrada de Rebif® em mcg e mL, três vezes por semana, utilizando o clipe de titulação de 50% (cor verde)	Rebiclip® não deve ser utilizado a partir da 5ª semana
Rebif® 22 mcg	Este clipe não fornece a dose de 8,8 mcg com Rebif® 22 mcg	8,8 mcg (0,2 mL)	Este clipe não fornece a dose de 22 mcg com Rebif® 22 mcg	
Rebif® 44 mcg	8,8 mcg (0,1 mL)	Este clipe não fornece a dose de 8,8 mcg com Rebif® 44 mcg	22 mcg (0,25 mL)	

Uso pediátrico

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos ou estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. No entanto, os dados publicados, embora limitados, sugerem que o perfil de segurança em adolescentes de 12 a 16 anos de idade, que receberam Rebif® por via subcutânea três vezes por semana, é semelhante ao observado em adultos. Como são limitadas as informações sobre a utilização de Rebif® em crianças com menos de 12 anos de idade, o produto não deve ser utilizado nessa população.

Evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla (uso adulto)

Primeiro evento desmielinizante: A posologia para pacientes que tiveram o seu primeiro evento desmielinizante é de 44 microgramas de Rebif[®], administrados três vezes por semana por injeção subcutânea.

Uma fase de titulação da dose também pode ser utilizada para evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla: 8,8 microgramas (0,1 mL da seringa de 44 microgramas ou 0,2 mL da seringa de 22 microgramas) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana durante as duas primeiras semanas de tratamento; 22 microgramas (0,25 mL da seringa de 44 microgramas ou a seringa de 22 microgramas na sua totalidade) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana nas semanas 3 e 4, e o conteúdo total da seringa de 44 microgramas três vezes por semana a partir da quinta semana, conforme demonstrado na tabela abaixo:

Titulação utilizando a seringa preenchida de Rebif [®]	1ª e 2ª semana de tratamento	3ª e 4ª semana de tratamento	5ª semana em diante
	Dose administrada de Rebif [®] em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Rebif [®] em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Rebif [®] em mcg e mL três vezes por semana
Rebif [®] 22 mcg	8,8 mcg (0,2 mL)	22 mcg (0,5 mL)	-----
Rebif [®] 44 mcg	8,8 mcg (0,1 mL)	22 mcg (0,25 mL)	44 mcg (0,5 mL)

Para maior comodidade do paciente, a dose pode ser escalonada utilizando o acessório Rebiclip[®], conforme demonstrado na tabela abaixo:

Titulação utilizando a Seringa preenchida de Rebif [®] com o Rebiclip [®]	1ª e 2ª semana de tratamento		3ª e 4ª semana de tratamento	5ª semana em diante
	Dose administrada de Rebif [®] em mcg e mL, três vezes por semana, utilizando o clipe de titulação de 20% (cor branca)	Dose administrada de Rebif [®] em mcg e mL, três vezes por semana, utilizando o clipe de titulação de 40% (cor amarela)	Dose administrada de Rebif [®] em mcg e mL, três vezes por semana, utilizando o clipe de titulação de 50% (cor verde)	Rebiclip [®] não deve ser utilizado a partir da 5ª semana
Rebif [®] 22 mcg	Este clipe não fornece a dose de 8,8 mcg com Rebif [®] 22 mcg	8,8 mcg (0,2 mL)	Este clipe não fornece a dose de 22 mcg com Rebif [®] 22 mcg	
Rebif [®] 44 mcg	8,8 mcg (0,1 mL)	Este clipe não fornece a dose de 8,8 mcg com Rebif [®] 44 mcg	22 mcg (0,25 mL)	

Modo de usar

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes, a cada injeção é recomendado o uso de um analgésico/antipirético para diminuir os sintomas pseudogripais associados à administração de Rebif[®].

Atualmente, ainda não se sabe qual deve ser a duração do tratamento. A segurança e a eficácia de Rebif[®] não foram demonstradas além de quatro anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos pacientes pelo menos de dois em dois anos após o período de quatro anos de tratamento com Rebif[®], devendo a decisão de prolongar o tratamento ser tomada pelo médico para cada paciente, individualmente.

A seringa preenchida e o clipe de titulação são de uso único e não devem ser reutilizados. Após a injeção, descarte a seringa utilizada com o clipe anexado em local apropriado.

Se parar de utilizar Rebif®

Os efeitos de Rebif® podem não ser notados imediatamente. Portanto, oriente o paciente a não deixar de utilizar Rebif®, e sim continuar a usá-lo regularmente para obter o resultado desejado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Informações gerais

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif® está relacionada aos sintomas pseudogripais. Os sintomas tendem a ser mais significativos no início do tratamento e diminuem com o passar do tempo. Dependendo da formulação, aproximadamente 70% dos pacientes tratados com Rebif® podem apresentar sintomas típicos da gripe nos primeiros seis meses de tratamento. De forma similar, aproximadamente 30% dos pacientes ou mais, dependendo da formulação, podem também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação leve ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

Reações adversas por frequência

As reações adversas apresentadas a seguir foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de relatos pós-comercialização (um asterisco [*] indica as reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização). As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante.

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Muito comuns: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raros: microangiopatia trombótica, incluindo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica*, pancitopenia*.

Distúrbios endócrinos

Incomuns: disfunção da tireoide, geralmente se apresentando como hipo ou hipertireoidismo.

Distúrbios do sistema imunológico

Raros: reações anafiláticas*.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comuns: elevação assintomática das transaminases.

Comuns: elevação grave das transaminases.

Incomuns: hepatite com ou sem icterícia*.

Raros: Insuficiência hepática*, hepatite autoimune*.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: depressão, insônia.

Raros: tentativa de suicídio*.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaleia.

Incomuns: convulsões*.

Frequência desconhecida: sintomas neurológicos transitórios (como hipoestesia, espasmos musculares, paraestesia, dificuldade para caminhar, rigidez músculo-esquelética), que podem parecer exacerbações da esclerose múltipla*.

Distúrbios oculares

Incomuns: distúrbios da vascularização retiniana (como retinopatia, exsudato algodonoide, obstrução da artéria ou veia retiniana*).

Distúrbios vasculares

Incomuns: distúrbios tromboembólicos*.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomuns: dispneia*.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: diarreia, vômitos, náuseas*.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Comuns: prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção máculo-papulosa, alopecia*.

Incomuns: urticária*.

Raros: edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, Síndrome de Stevens-Johnson*.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Comuns: mialgias, artralgias.

Raros: Lúpus eritematoso induzido por medicamentos*.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: inflamação no local da injeção, reações no local da injeção (como inchaço, hematomas, vermelhidão), sintomas do tipo gripal.

Comuns: dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre.

Incomuns: necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abscesso no local da injeção, infecção no local da injeção (que pode ser grave)*, aumento da sudorese*.

Raros: celulite no local da injeção, que pode ser grave.*

A maioria das reações adversas observadas com a betainterferona 1a são habitualmente leves e reversíveis, regredindo com a redução da dose. No caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif[®] pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo critério médico.

Rebif[®], como qualquer outra betainterferona, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave. O mecanismo da rara disfunção hepática sintomática é desconhecido. A maioria dos casos de lesão hepática grave ocorre durante os primeiros seis meses de tratamento. Não foram identificados fatores de risco específicos. O tratamento com Rebif[®] deve ser suspenso caso ocorra icterícia ou outros sintomas clínicos de disfunção hepática.

A administração de interferonas tem sido associada à anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.

Durante o tratamento com betainterferona, pode ocorrer um aumento da formação de autoanticorpos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, os pacientes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0089.0351

Importado e registrado por: **MERCK S.A.**
CNPJ 33.069.212/0001-84

Produzido por:
Merck Serono S.p.A.– Bari – Itália

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/10/2025.



REBIF® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Apresentações / Composição / Dizeres legais VP: Para que este medicamento é indicado? / Como este medicamento funciona? / O que devo saber antes de usar este medicamento? / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Como devo usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Indicações / Advertências e precauções / Cuidados de armazenamento do medicamento / Reações adversas	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
29/04/2021	1645956/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2021	1645956/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Resultados de eficácia / Advertências e precauções	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
07/01/2021	0081116/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	4093177/20-3	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	18/12/2020 (Ofício GPBIO 4468654204)	VP: Quando não devo usar este medicamento? VPS: Contraindicações	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
26/10/2020	3726269/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2020	3726269/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Composição (DCB excipiente) VPS: Reações adversas	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL

REBIF® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/03/2020	0833990/20-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2019	2575561/19-7	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	Res-RE 519, de 20/02/20 (DOU 26/02/20)	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções Posologia e modo de usar	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
08/08/2019	1948491/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2019	1948491/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: DCB princípio ativo e Dizeres legais VPS: Reações adversas	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
19/07/2017	1498538/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2017	1498538/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Advertências e precauções	VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
27/07/2016	2124384/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2012	0540009/12-1	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova indicação terapêutica	Resolução - RE 1.842, de 14/07/16 (DOU 18/07/16)	VP: Para que este medicamento é indicado? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? VPS: Indicações/Resultados de eficácia/Cuidados de armazenamento do medicamento/Posologia e modo de usar VP/VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL

REBIF® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0475074/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	0475074/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
22/04/2014	0303902/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0303902/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Características farmacológicas/Advertências e precauções/Reações adversas	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
27/11/2013	1000560/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2013	1000560/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	(Petição visando publicação no bulário eletrônico) 1. Harmonização com informações da EMA (European Medicines Agency) 2. Atualização do Farmacêutico Responsável	VP/VPS	22 mcg (6 MUI) e 44 mcg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL