

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Extavia 250 mikrogramów/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy Extavia zawiera 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w fiolce.

Rekombinowany interferon beta-1b* 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu.

*wytwarzany techniką inżynierii genetycznej ze szczepu *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek barwy białej do zbliżonej do białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Extavia wskazany jest w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylne podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1),
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Extavia należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dorośli

Zalecaną dawką produktu leczniczego Extavia jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu (patrz punkt 6.6), którą podaje się podskórnie co drugi dzień.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt leczniczy Extavia w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego Extavia u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu leczniczego Extavia.

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki.

Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (patrz Tabela A). Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.

Tabela A: Schemat zwiększania dawki*

Dzień leczenia	Dawka	Objętość
1, 3, 5	62,5 mikrogramów	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramów	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramów	0,75 ml
≥ 19	250 mikrogramów	1,0 ml

*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego.

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez okres pierwszych 2 lat. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem leczniczym Extavia dla całego okresu.

W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane skuteczność została wykazana w okresie trzech lat.

Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby.

Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale - EDSS) lub, mimo stosowania produktu leczniczego Extavia, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia hormonem adrenokortykotropowym (ang. adrenocorticotrophic hormone - ACTH) lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Extavia.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoczęcie leczenia w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi (patrz punkty 4.4 i punkt 4.8).
- Pacjenci z nie wyrównaną chorobą wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia układu immunologicznego

Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammapatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włósniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit

W czasie stosowania produktu leczniczego Extavia rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi.

Zaburzenia układu nerwowego

Produkt leczniczy Extavia należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem leczniczym Extavia powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem leczniczym Extavia i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku (patrz również punkty 4.3 i 4.8).

Produkt leczniczy Extavia należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę opornej na leczenie (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Badania laboratoryjne

Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych.

Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Extavia i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. aminotransferaza glutaminowo-szczawioowoocetowa w surowicy (AspAT), aminotransferaza glutaminowo-pirogronowa w surowicy (AlAT) i gamma-glutamylotransferaza).

Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią lub leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Extavia. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów stosujących produkt leczniczy Extavia rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najcięższe zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych produktów leczniczych lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością lub w obecności współistniejących schorzeń (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu).

Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Extavia w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczką. W przypadku braku klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.

Zaburzenia serca

Produkt leczniczy Extavia należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem leczniczym Extavia.

Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu leczniczego Extavia na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Extavia u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca.

Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu leczniczego Extavia zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Extavia i podjąć odpowiednie leczenie.

W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się produkt leczniczy Extavia, obserwowano martwicę (patrz punkt 4.8). Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy.

W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu leczniczego Extavia.

Jeżeli powstaną zmiany wieloogniskowe, produkt leczniczy Extavia należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem leczniczym Extavia, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem leczniczym Extavia.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:

- stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku,
- zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu.

Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych.

Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych co 3 miesiące pobierano próbki surowicy krwi w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Extavia.

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród tych pacjentów całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach.

Rozwój aktywności neutralizacyjnej wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał.

W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane, aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (88) pacjentów otrzymujących natychmiastowe leczenie produktem Extavia; z tej grupy 47% (41) powróciło do stanu negatywnego w ciągu 3 lat. W tym czasie rozwój aktywności neutralizacyjnej nie wiązał się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (ang. clinically definite multiple sclerosis-CDMS)) oraz czasem do wystąpienia potwierdzonej progresji w skali EDSS).

Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej.

W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano, że produkt leczniczy Extavia reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach *in vivo* i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone.

Istnieją rzadkie i nieprzekonywujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem leczniczym Extavia.

Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o kliniczny obraz choroby niż o stan aktywności neutralizacyjnej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nieznany jest również wpływ na metabolizm innych leków produktu leczniczego Extavia, podawanego co drugi dzień w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) pacjentom ze stwardnieniem rozsianym. Kortykosteroidy lub ACTH podawane do 28 dni w okresach rzutów choroby były dobrze tolerowane przez pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Extavia.

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Extavia jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH.

Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Extavia z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy.

Nie prowadzono badań dotyczących oddziaływania produktu z lekami przeciwpadaczkowymi.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Extavia w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują, że może istnieć zwiększone ryzyko samoistnego poronienia. Rozpoczęcie leczenia w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Extavia, powinna zostać powiadomiona o ewentualnym ryzyku i należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 5.3). U pacjentek z częstymi rzutami choroby przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ciężkiego rzutu choroby w razie przerwania leczenia produktem leczniczym Extavia z powodu ciąży, wobec możliwego zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Laktacja

Nie wiadomo, czy interferon beta-1b przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jednakże, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego dziecka, lekarz powinien podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub leczenia produktem leczniczym Extavia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Extavia, mogą u wrażliwych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a) Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikających głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu leczniczego Extavia. Zaczernienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.).

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki w celu poprawy tolerancji produktu leczniczego Extavia (patrz punkt 4.2). Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć przez podanie niesteroidowych przeciwzapalnych produktów leczniczych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza.

- b) Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane na podstawie raportów z badań klinicznych (*Tabela 1, zdarzenia niepożądane oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych*) i badań po wprowadzeniu leku do obrotu (*Tabela 2, częstość występowania w oparciu o spontaniczne raporty o działaniach niepożądanych, klasyfikowana jako: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$*). Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia w leczeniu stwardnienia rozsianego dotyczy ograniczonej liczby pacjentów, a więc działania niepożądane występujące bardzo rzadko mogły nie zostać zaobserwowane.

Tabela 1 Zdarzenia niepożądane i odchylenia w badaniach laboratoryjnych o częstości występowania $\geq 10\%$ i odpowiadający im odsetek po stosowaniu placebo; działania niepożądane znacząco związane z leczeniem $< 10\%$

Klasyfikacja układów i narządów	Pojedynczy epizod sugerujący stwardnienie rozsiane (badanie BENEFIT)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie europejskie)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie północno-amerykańskie)	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
Zdarzenie niepożądane i odchylenia w badaniach laboratoryjnych	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenie	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Ropień	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zmniejszenie liczby limfocytów ($< 1500/\text{mm}^3$) $\times \Delta \circ$	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii ($< 1500/\text{mm}^3$) $\times \Delta * \circ$	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Zmniejszenie liczby leukocytów ($< 3000/\text{mm}^3$) $\times \Delta * \circ$	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi ($< 55 \text{ mg/dl}$) $\times$	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Zaburzenia psychiczne				
Depresja	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Lęk	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy Δ	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Zawroty głowy	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Bezsenność	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migrena	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestezje	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Zaburzenia oka				
Zapalenie spojówek	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Zaburzenia widzenia Δ	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Zaburzenia ucha i błędnika				
Ból ucha	0% (1%)	$< 1\%$ (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Zaburzenia serca				

Uczucie kołatania serca *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Zaburzenia naczyniowe				
Rozszerzenie naczyń	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Nadciśnienie tętnicze °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18% (19%)	3% (2%)		
Zapalenie zatok	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Wzmógłony kaszel	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Duszność *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Zaparcia	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nudności	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Wymioty ^	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Ból w jamie brzusznej °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT> 5-krotna wartość wyjściowa) × ^ * °	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT> 5-krotna wartość wyjściowa) × ^ * °	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Zaburzenia skórne	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Wysypka ^ °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Wzmógłone napięcie °	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Bóle mięśniowe * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Nużliwość mięśni	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Ból pleców	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Ból kończyny	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Zatrzymanie moczu	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Białko w moczu (> 1+) ×	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Częste oddawanie moczu	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Nietrzymanie moczu	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Nagle parcie na pęcherz	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Bolesne miesiączkowanie	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)

Zaburzenia miesiączkowania *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Krwotok maciczny	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotencja	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) [^] * ^o §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Martwica w miejscu wstrzyknięcia * ^o	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Zespół objawów grypopodobnych & [^] * ^o	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Gorączka [^] * ^o	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Ból	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Ból w klatce piersiowej ^o	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Obrzęki obwodowe	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Oslabienie *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Dreszcze [^] * ^o	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Potliwość *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Złe samopoczucie *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
× Odchylenia w badaniach laboratoryjnych [^] Znacząco związane ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia w leczeniu pacjentów z pierwszym epizodem sugerującym SM, p <0,05 * Znacząco związane ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego, p <0,05 ^o Znacząco związane ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, p <0,05 § Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia, tj. następujące stany: krwotok w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, guz w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz atrofia w miejscu wstrzyknięcia & „Zespół objawów grypopodobnych” oznacza objawy grypy i (lub) połączenie co najmniej dwóch następujących zdarzeń niepożądanych: gorączka, dreszcze, ból mięśni, złe samopoczucie, potliwość.				

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

Tabela 2 Częstość występowania (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) w oparciu o spontaniczne raporty o działaniach niepożądanych leku

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, Małopłytkowość, Leukopenia	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne				Nadczynność tarczycy, Niedoczynność tarczycy, Zaburzenia czynności tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			Depresja (patrz także punkt 4.4)	Splątanie, Lęk, Chwiejność emocjonalna, Próby samobójcze (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego				Drgawki
Zaburzenia serca				Kardiomiopatia, Tachykardia, Uczucie kołatania serca
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Skurcz oskrzeli, Dusznosc
Zaburzenia żołądka i jelit			Wymioty, Nudności	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pokrzywka, Wysypka, Świąd, Łysienie	Zmiana zabarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle mięśniowe, Nadmierne napięcie	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół objawów grypopodobnych *, Dreszcze*, Gorączka *, Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia*, Ból w miejscu wstrzyknięcia	Martwica w miejscu wstrzyknięcia *		Ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, Potliwość
Badania diagnostyczne				Zmniejszenie masy ciała
<i>* częstości występowania podano w oparciu o wyniki badań klinicznych</i>				

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem klinicznym.

4.9 Przedawkowanie

Dożylnie podawanie interferonu beta-1b w indywidualnych dawkach do 5 500 mikrogramów (176 milionów j.m.) 3 razy w tygodniu nie powodowało ciężkich działań niepożądanych, upośledzających czynności życiowe dorosłych pacjentów z chorobami nowotworowymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Interferony, kod ATC: L03AB08

Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach *in vivo* u ludzi.

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami

odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy krwi oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.

Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu leczniczego Extavia na układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.

Badania kliniczne

Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego(RR-MS)

Przeprowadzono 1 kontrolowane badanie kliniczne, w którym produkt leczniczy Extavia zastosowano u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego zdolnych do samodzielnego poruszania się (przy początkowym stopniu niesprawności do 5,5 wg skali EDSS). Badanie wykazało, że u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Extavia zmniejsza się częstość (30%) oraz stopień nasilenia rzutów choroby, jak również ilość hospitalizacji z powodu choroby. Ponadto, wydłużają się okresy remisji. Nie dowiedziono wpływu produktu leczniczego Extavia na czas trwania rzutów choroby lub na objawy występujące między rzutami, a także nie zaobserwowano znaczącego wpływu na postęp choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SP-MS)

Przeprowadzono 2 kontrolowane badania kliniczne, w których produkt leczniczy Extavia zastosowano u 1657 pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (początkowy stopień niesprawności od 3 do 6,5 wg skali EDSS, tj. u pacjentów zdolnych do poruszania się). Nie badano pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby oraz pacjentów niezdolnych do samodzielnego poruszania się. W tych dwóch badaniach uzyskano sprzeczne wyniki co do pierwotnego punktu końcowego, tj. czasu do potwierdzonej progresji choroby, a zatem opóźnienia w postępie niesprawności:

Jedno z dwóch badań wykazało, iż u pacjentów leczonych produktem leczniczym Extavia nastąpiło statystycznie znaczące opóźnienie postępu niesprawności (hazard względny = 0,69, 95% przedział ufności (0,55, 0,86), $p=0,0010$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 31% w czasie stosowania produktu leczniczego Extavia) i niesprawności zmuszającej do korzystania z wózka inwalidzkiego (hazard względny = 0,61, 95% przedział ufności (0,44, 0,85), $p=0,0036$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 39% w czasie stosowania produktu leczniczego Extavia). Działanie to utrzymywało się przez 33-miesięczny okres obserwacji pacjentów we wszystkich stopniach niesprawności i nie było zależne od aktywności rzutowej choroby.

W drugim badaniu klinicznym, w którym produkt leczniczy Extavia stosowano u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, nie zaobserwowano opóźnienia postępu niesprawności. Dowodzi to, że do tego badania włączono pacjentów w ogólnie mniej czynnym stadium choroby niż w poprzednim badaniu.

Po przeprowadzeniu retrospektywnej metaanalizy danych pochodzących z obu badań klinicznych stwierdzono, że ogólny wynik leczenia jest statystycznie znaczący ($p=0,0076$; porównanie pacjentów otrzymujących 8,0 milionów j.m. produktu leczniczego Extavia z grupą otrzymującą placebo).

Retrospektywna analiza wyników w podgrupach wykazała, że wpływ leczenia na postęp niesprawności jest bardziej prawdopodobny u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia choroba była w czynnym stadium (hazard względny = 0,72, 95% przedział ufności (0,59; 0,88, $p=0,0011$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 28% w czasie stosowania produktu leczniczego Extavia u pacjentów z rzutami choroby lub wyraźnie zaznaczonym postępowaniem stopnia niesprawności wg skali EDSS, porównanie pacjentów otrzymujących 8,0 milionów j.m. produktu leczniczego Extavia ze wszystkimi pacjentami otrzymującymi placebo). Z powyższych analiz wynika, że zarówno rzuty choroby jak i znaczne pogłębienie stopnia niesprawności wg skali EDSS (>1 punkt lub

>0,5 punktu dla EDSS ≥ 6 w poprzednich 2 latach) mogą być pomocne w identyfikacji pacjentów w czynnym stadium choroby.

W obu badaniach stwierdzono, że produkt leczniczy Extavia zmniejsza częstość (30%) rzutów choroby u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Nie dowiedziono natomiast wpływu produktu leczniczego Extavia na czas trwania rzutów choroby.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Jedno kontrolowane badanie kliniczne z produktem leczniczym Extavia przeprowadzono u pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym i wynikami badania rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging - MRI) sugerującymi stwardnienie rozsiane (co najmniej 2 zmiany nieme klinicznie w obrazach MRI T2-zależnych). Do badania włączono pacjentów z jednoogniskowym lub wieloogniskowym początkiem choroby (tj. pacjenci z klinicznie potwierdzoną odpowiednio pojedynczą lub co najmniej dwiema zmianami, w ośrodkowym układzie nerwowym). Wykluczono pacjentów z innymi chorobami niż stwardnienie rozsiane, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe. Badanie to było podzielone na dwie fazy: fazę kontrolowaną placebo, po której następowała zaplanowana wcześniej faza obserwacji („follow-up”). Faza kontrolowana placebo trwała 2 lata lub do wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (CDMS). Po zakończeniu fazy kontrolowanej placebo pacjenci rozpoczynali zaplanowaną wcześniej fazę obserwacji z zastosowaniem produktu leczniczego Extavia, pozwalającą ocenić efekt natychmiastowego leczenia produktem leczniczym Extavia w porównaniu z leczeniem opóźnionym. W fazie tej porównywano pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem leczniczym Extavia („grupa leczenia natychmiastowego”) z pacjentami zrandomizowanymi do grupy placebo („grupa leczenia opóźnionego”). Początkowy przydział do grup terapii został zaślepiiony zarówno dla pacjentów jak i badaczy.

W fazie kontrolowanej placebo produkt leczniczy Extavia powodował opóźnienie progresji od pierwszego epizodu klinicznego do klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. clinically definite multiple sclerosis, CDMS) przy istotności statystycznej i klinicznej, odpowiadającej zmniejszeniu ryzyka o 47% (hazard względny = 0,53, 95% przedział ufności (0,39, 0,73), $p < 0,0001$). W trakcie dwuletniego okresu badania CDMS wystąpiła u 45% pacjentów z grupy placebo w porównaniu do 28% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Extavia (oszacowanie Kaplana-Meiera). Produkt leczniczy Extavia wydłużał czas do powstania CDMS o 363 dni, od 255 dni w grupie placebo do 618 dni w grupie otrzymującej produkt leczniczy Extavia (w odniesieniu do 25. percentyla). Ten efekt leczenia był nadal widoczny po dodatkowym roku obserwacji, kiedy to zmniejszenie ryzyka wyniosło 41% (współczynnik ryzyka = 0,59; 95% przedział ufności (0,42; 0,83, $p = 0,0011$). W trzyletnim okresie badania, klinicznie jawne stwardnienie rozsiane (CDMS) wystąpiło u 51% pacjentów z grupy leczenia opóźnionego w porównaniu do 37% pacjentów z grupy leczenia natychmiastowego (estymatory Kaplana-Meiera). Efekt leczenia utrzymywał się, chociaż większość pacjentów z grupy placebo leczono produktem leczniczym Extavia w trzecim roku badania.

Zdecydowany efekt leczenia został także wykazany w odniesieniu do opóźnienia rozwoju stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonalda. Po 2 latach ryzyko w grupie otrzymującej placebo wynosiło 85% i 69% w grupie leczonych produktem leczniczym Extavia (hazard względny = 0,57, 95% przedział ufności (0,46, 0,71), $p < 0,00001$).

Po upływie 3 lat zaplanowana analiza pośrednia wykazała progresję w skali EDSS (potwierdzone zwiększenie wyniku EDSS $\geq 1,0$ w porównaniu ze stanem wyjściowym) u 24% pacjentów z grupy leczenia opóźnionego w porównaniu do 16% pacjentów z grupy leczenia natychmiastowego [współczynnik ryzyka = 0,6; 95% przedział ufności (0,39; 0,92), $p = 0,022$]. Brak dowodów na występowanie korzyści w odniesieniu do potwierdzonego postępu niesprawności u większości pacjentów otrzymujących leczenie „natychmiastowe”. Trwa obserwacja pacjentów, która dostarczy dodatkowych danych. Nie obserwowano korzyści związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia w odniesieniu do jakości życia (mierzonej w Kwestionariuszu do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym: Wskaźnik Wyników Leczenia) (ang. Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index – FAMS).

Analizy podgrup w odniesieniu do czynników wyjściowych dostarczyły istotnych dowodów skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach. Szczególnie wyraźne skutki uzyskano także u pacjentów z mniej rozsianą i mniej aktywną postacią choroby w chwili wystąpienia pierwszego epizodu. W ciągu 2 lat ryzyko rozwoju CDMS u pacjentów z jednoogniskowym początkiem choroby wynosiło 47% w grupie placebo i 24% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Extavia, u chorych bez zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie odpowiednio 41% i 20%, a u pacjentów z mniej niż 9 zmianami w obrazach T2-zależnych - odpowiednio 39% i 18%. Dalsze analizy podgrup wykazały wysokie ryzyko rozwoju CDMS w ciągu 2 lat u pacjentów z jednoogniskowym początkiem i z co najmniej 9 zmianami w obrazach T2-zależnych (55% ryzyko rozwoju CDMS w grupie placebo, 26% w grupie stosującej produkt leczniczy Extavia) lub ze zmianami ulegającymi wzmocnieniu po gadolinie (Gd) (odpowiednio 63% wobec 33%). U pacjentów ze zmianami wieloogniskowymi ryzyko wystąpienia CDMS było niezależne od wyjściowych wyników badania NMR, co wskazuje na wysokie ryzyko rozwoju CDMS ze względu na rozsiany charakter choroby potwierdzony wynikami badań klinicznych. Jednakże, długoterminowy wpływ wczesnego leczenia produktem leczniczym Extavia nie został poznany nawet w tych podgrupach wysokiego ryzyka, ponieważ omawiane badanie zaprojektowano głównie do oceny czasu do wystąpienia CDMS, a nie do długoterminowej oceny przebiegu choroby. Ponadto, aktualnie nie ma dobrej definicji pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej ostrożne podejście pozwala zaakceptować co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych w trakcie pierwszego badania oraz co najmniej 1 nową zmianę w obrazach T2-zależnych lub ulegającą wzmocnieniu po gadolinie (Gd) w badaniu kontrolnym wykonanym co najmniej 1 miesiąc po pierwszym badaniu. W każdym przypadku leczenie należy rozważyć tylko u pacjentów wysokiego ryzyka.

Leczenie produktem leczniczym Extavia było dobrze tolerowane w badaniu prowadzonym u pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym, na co wskazuje wysoki procent pacjentów, którzy ukończyli badanie (92,8% w grupie produktu leczniczego Extavia). W celu zwiększenia tolerancji produktu leczniczego Extavia w badaniu u pacjentów z pierwszym epizodem klinicznym zastosowano stopniowe zwiększanie dawki oraz na początku leczenia włączono niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze. Ponadto, większość pacjentów używała w trakcie badania automatycznego wstrzykiwacza.

RR-MS, SP-MS i pojedynczy epizod kliniczny sugerujący MS

We wszystkich badaniach prowadzonych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, produkt leczniczy Extavia skutecznie zmniejszał aktywność choroby (ostry stan zapalny ośrodkowego układu nerwowego i trwałe zmiany w tkankach), co potwierdzono w badaniu NMR. Zależność między aktywnością choroby, mierzoną w badaniu NMR, a obrazem klinicznym, nie jest przy obecnym stanie wiedzy w pełni zrozumiała.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie produktu leczniczego Extavia w surowicy krwi oznaczano u pacjentów i ochotników na podstawie nie w pełni specyficznych testów biologicznych. Po podaniu podskórnym 500 mikrogramów interferonu beta-1b (16,0 milionów j.m.) maksymalne stężenie leku w surowicy krwi występowało po 1-8 godzinach, osiągając wartość około 40 j.m./ml. Na podstawie różnych badań, średnia wartość klirensu i okresu półtrwania fazy dyspozycji z surowicy krwi wynosiły odpowiednio $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ i 5 godzin.

Podawanie produktu leczniczego Extavia co drugi dzień nie prowadzi do zwiększenia jego stężenia w surowicy krwi. W czasie leczenia nie zmieniają się również właściwości farmakokinetyczne leku.

Całkowita biodostępność interferonu beta-1b po podaniu podskórnym wynosiła około 50%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań toksyczności ostrej interferonu beta-1b. Gryzonie nie reagują na ludzki interferon beta i dlatego badania z podawaniem dawek wielokrotnych prowadzono na małpach z gatunku *Rhesus*. Obserwowano przemijającą hipertermię jak również znamienne zwiększenie liczby

limfocytów oraz znamienne zmniejszenie liczby trombocytów i podzielonych granulocytów obojętnochnych.

Nie prowadzono żadnych długotrwałych badań. Badania reprodukcji prowadzone na małpach z gatunku *Rhesus* wykazały toksyczne działanie produktu u matek i zwiększoną częstość poronień, powodujące śmierć płodów przed urodzeniem. Nie stwierdzono występowania wad rozwojowych u zwierząt, które przeżyły.

Nie badano wpływu produktu na płodność. Nie obserwowano wpływu leku na cykl rujowy u małp. Doświadczenia ze stosowaniem innych interferonów wskazują na możliwość zaburzenia przez nie płodności samic i samców.

W pojedynczym badaniu genotoksyczności (test Ames) nie stwierdzono mutagennego działania produktu. Nie prowadzono badań rakotwórczości. Wyniki testów transformacji komórkowej w warunkach *in vitro* nie wykazały potencjalnego działania nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Albumina ludzka
Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza dostarczonym rozpuszczalnikiem podanym w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

3 ml fiolka (bezbarna, szkło typu I) z butylowym gumowym korkiem (typ I) i aluminiowym kapslem.

Rozpuszczalnik

1,2 ml ampułkostrzykawka (szkło typu I) zawierająca 1,2 ml rozpuszczalnika.

Opakowania

- 5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem
- 15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie roztworu

Aby przygotować roztwór z liofilizowanego interferonu beta-1b do wstrzyknięcia, należy, używając dostarczonej ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem i igły, wprowadzić 1,2 ml rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)) do fiolki z produktem leczniczym Extavia. Proszek należy całkowicie rozpuścić, nie wstrząsając fiolki. Po przygotowaniu roztworu należy pobrać 1,0 ml roztworu z fiolki do strzykawki w celu podania 250 mikrogramów produktu leczniczego Extavia.

Kontrola przed użyciem

Przed użyciem należy obejrzyć przygotowany roztwór. Jest on przezroczysty lub jasnożółty, słabo opalizujący do opalizującego.

Roztwór należy zniszczyć, jeżeli zawiera jakiekolwiek cząstki lub zmienił zabarwienie.

Usuwanie produktu

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/454/001
EU/1/08/454/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.05.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

**A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców substancji biologicznie czynnej

Boehringer Ingelheim Austria
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wiedeń
Austria

Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.
5650 Hollis Street
Emeryville, CA 94608
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA JEDNOSTKOWEGO OPAKOWANIA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Extavia 250 mikrogramów/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.
1 fiolka zawiera 300 mikrogramów (9,6 miliona j.m.) interferonu beta-1b.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek: Albumina ludzka, mannitol.
Rozpuszczalnik: Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.
15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego po przygotowaniu roztworu z użyciem 1,2 ml rozpuszczalnika.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2-8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/454/001	5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikami
EU/1/08/454/002	15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Extavia

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z AMPUŁKOSTRZYKAWKĄ (OPAKOWANIA JEDNOSTKOWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik do przygotowania roztworu leku Extavia
1,2 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKOSTRZYKAWKĘ (OPAKOWANIA JEDNOSTKOWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do przygotowania roztworu leku Extavia
1,2 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,2 ml

6. INNE

0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 / 1,2

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Extavia 250 mikrogramów/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po przygotowaniu zaleca się niezwłoczne zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8°C.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 µg (8 milionów j.m.) w 1 ml po przygotowaniu roztworu.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Extavia 250 mikrogramów/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Interferon beta-1b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Extavia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Extavia
3. Jak stosować lek Extavia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Extavia
6. Inne informacje
Aneks – procedura samodzielnego wykonywania wstrzyknięć

1. CO TO JEST LEK EXTAVIA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Extavia

Lek Extavia jest rodzajem leku znanym jako interferon, który jest stosowany do leczenia stwardnienia rozsianego. Interferony są białkami produkowanymi przez organizm, które ułatwiają obronę przed atakami na układ immunologiczny, takimi jak zakażenia wirusowe.

Jak działa lek Extavia

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis – **MS**) jest przewlekłą chorobą, która dotyka ośrodkowy układ nerwowy (OUN), wpływając w szczególności na funkcjonowanie mózgu i rdzenia kręgowego. W MS proces zapalny niszczy osłonkę ochronną (o nazwie *mielina*) wokół nerwów w OUN i uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie nerwów. Zjawisko to nazywa się *demielinizacją*.

Dokładna przyczyna MS nie jest znana. Uważa się, że ważną rolę w procesie, który uszkadza OUN, odgrywa nieprawidłowa odpowiedź układu immunologicznego organizmu.

Uszkodzenie OUN może wystąpić w trakcie ataku MS (*rzut*). Może powodować przejściową niepełnosprawność, taką jak trudności w chodzeniu. Objawy mogą ustąpić całkowicie lub częściowo.

Wykazano, że interferon beta-1b zmienia odpowiedź układu immunologicznego i ułatwia zmniejszenie aktywności choroby.

Jak lek Extavia ułatwia walkę z chorobą

Pojedynczy epizod kliniczny wskazujący na wysokie ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego: wykazano, że lek Extavia opóźnia progresję do pełnego stwardnienia rozsianego.

Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego: u osób z ustępująco-nawracającą postacią MS sporadycznie występują ataki lub rzuty choroby, w trakcie których objawy stają się dostrzegalnie gorsze. Wykazano, że lek Extavia ogranicza liczbę ataków i zmniejsza ich nasilenie. Lek zmniejsza ilość pobyków w szpitalu spowodowanych chorobą i wydłuża czas bez rzutów choroby.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego: w niektórych przypadkach osoby z ustępująco-nawracającą postacią MS odczuwają nasilenie objawów i przejście do następnej formy MS nazywanej wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W tej postaci pacjenci odczuwają postępujące pogorszenie sprawności, niezależnie od tego, czy mają lub nie mają rzutów choroby. Lek Extavia może zmniejszać ilość i nasilenie ataków oraz spowalniać postęp niepełnosprawności.

W jakim celu stosuje się lek Extavia

Lek Extavia jest wskazany do stosowania u pacjentów

- ▶ u których po raz pierwszy wystąpiły objawy, wskazujące na wysokie ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykluczy wszelkie inne powody, które mogłyby tłumaczyć wystąpienie tych objawów.
- ▶ z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.
- ▶ z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby, potwierdzonym rzutami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU EXTAVIA

Kiedy nie stosować leku Extavia

- **jeśli pacjentka jest w ciąży.** Nie wolno wówczas rozpoczynać leczenia lekiem Extavia (patrz „Ciąża”),
 - **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie** (*nadwrażliwość*) na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników leku Extavia,
 - **jeśli u pacjenta występuje obecnie ostra depresja i (lub) myśli samobójcze** (patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”),
 - **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby** (patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność”, „Stosowanie leku Extavia z innymi lekami” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- ▶ **Należy powiedzieć lekarzowi,** jeśli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Extavia

Przed zastosowaniem leku Extavia należy również poinformować lekarza:

- **Jeśli u pacjenta występuje *gammapatia monoklonalna*.** Jest to zaburzenie w układzie immunologicznym, w którym we krwi znajduje się nieprawidłowe białko. U pacjentów, którzy stosują leki tego typu co lek Extavia, mogą wystąpić problemy z drobnymi naczyniami krwionośnymi (*włośniczkami*) (*uogólniony zespół przeziąkania włóśniczek*). Może to prowadzić do wstrząsu (*zapaści*), a nawet do zgonu.
 - **Jeśli u pacjenta występowała lub występuje depresja lub występowały w przeszłości myśli o popełnieniu samobójstwa.** W trakcie leczenia pacjent będzie ściśle monitorowany przez lekarza. Jeśli depresja i (lub) myśli samobójcze są silne, lekarz nie zapisze pacjentowi leku Extavia (patrz również „Kiedy nie stosować leku Extavia”).
 - **Jeśli u pacjenta wystąpiły kiedykolwiek drgawki lub jeśli pacjent zażywa leki na padaczkę** (*leki przeciwpadaczkowe*) (patrz również „Stosowanie leku Extavia z innymi lekami” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz prowadzący będzie starannie monitorować leczenie.
 - **Jeśli u pacjenta występują poważne problemy z nerkami,** w trakcie leczenia lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek pacjenta.
- ▶ **Należy powiedzieć lekarzowi,** jeśli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta.

Podczas stosowania przez pacjenta leku Extavia, lekarz musi również wiedzieć:

- **Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak swędzenie całego ciała, obrzęk twarzy i (lub) języka lub nagła duszność.** Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (*nadwrażliwości*), które mogą zagrażać życiu.
- **Jeśli u pacjenta wystąpią zauważalne okresy większego smutku i poczucia beznadziejności niż przed rozpoczęciem leczenia lekiem Extavia lub pojawią się myśli samobójcze.** Jeśli w trakcie leczenia lekiem Extavia u pacjenta wystąpi depresja, konieczne może być włączenie specjalnej terapii i lekarz prowadzący będzie ściśle monitorować pacjenta; może ponadto rozważyć przerwanie stosowania leku Extavia u pacjenta. Jeśli u pacjenta występuje silna depresja i (lub) myśli samobójcze, pacjent nie będzie otrzymywał leku Extavia (patrz również „Kiedy nie stosować leku Extavia”).
- **Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek nienaturalne siniaczenie, nadmierne krwawienie po urazie lub częste występowanie zakażeń.** Mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek lub liczby płytek we krwi (komórki, które ułatwiają krzepnięcie krwi). Pacjent może wymagać dodatkowego monitorowania przez lekarza prowadzącego.
- **Jeśli pacjent zauważy utratę apetytu, zmęczenie, uczucie mdłości (*nudności*), nawracające wymioty, a zwłaszcza w przypadku zaobserwowania uogólnionego świądu, zażółcenia skóry lub białek oczu oraz łatwe powstawanie siniaków.** Objawy te mogą sugerować problem z wątrobą pacjenta. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Extavia występowały zmiany wartości parametrów czynnościowych wątroby. Tak jak dla innych interferonów beta, u pacjentów stosujących lek Extavia rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najcięższe przypadki obserwowano u pacjentów stosujących inne leki lub chorujących na inne schorzenia obejmujące wątrobę (np. nadużywanie alkoholu, ciężkie zakażenie).
- **Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak nierówne bicie serca lub obrzęki, na przykład kostek lub podudzi, lub duszność.** Mogą one sugerować chorobę mięśnia sercowego (*kardiomiopatie*), która była rzadko obserwowana u pacjentów stosujących lek Extavia.
- **Jeśli pacjent zauważy ból brzucha promieniujący do pleców i (lub) wystąpią nudności lub gorączka.** Może to sugerować zapalenie trzustki, które obserwowano podczas stosowania leku Extavia. Jest to często związane ze zwiększeniem poziomów pewnych tłuszczów we krwi (*trójglicerydy*).
- Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych stanów, **należy przerwać stosowanie leku Extavia i natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Podczas stosowania leku Extavia należy ponadto wziąć pod uwagę inne czynniki:

- **Konieczne będzie wykonywanie badań krwi** dla określenia liczby komórek krwi, poziomów parametrów biochemicznych i enzymów wątrobowych. Będą one przeprowadzane **przed rozpoczęciem stosowania leku Extavia, regularnie po rozpoczęciu leczenia lekiem Extavia i okresowo podczas leczenia**, nawet jeśli u pacjenta nie występują żadne szczególne objawy. Te badania krwi zostaną przeprowadzone dodatkowo, oprócz badań wykonywanych standardowo w celu monitorowania przebiegu MS.
- **Jeśli u pacjenta występuje choroba serca, objawy grypopodobne, które występują często na początku leczenia, mogą okazać się stresujące.** Lek Extavia trzeba stosować z zachowaniem ostrożności, a lekarz prowadzący będzie monitorować pacjenta pod kątem pogorszenia stanu serca, szczególnie w okresie rozpoczynania leczenia. Lek Extavia nie wpływa bezpośrednio na serce.
- **Badanie czynności tarczycy pacjenta będzie przeprowadzane** regularnie lub w każdym przypadku, gdy lekarz uzna to za konieczne z innych przyczyn.

- Lek Extavia zawiera albuminę ludzką i z tego względu niesie potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfelda-Jakoba (CJD).
- W trakcie leczenia lekiem Extavia organizm pacjenta może wytwarzać substancje nazywane *przeciwciałami neutralizującymi*, które mogą reagować z lekiem Extavia (*aktywność neutralizująca*). Dotychczas nie rozstrzygnięto, czy przeciwciała neutralizujące zmniejszają skuteczność leczenia. Przeciwciała neutralizujące nie są wytwarzane u wszystkich pacjentów. Obecnie nie można przewidzieć, którzy pacjenci należą do tej grupy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:

Podczas leczenia lekiem Extavia u pacjenta mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do objawów należą zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie skóry, zapalenie, ból i nadwrażliwość. Rzadziej obserwowano obumieranie skóry i tkanek wokół miejsca wstrzyknięcia (*martwica*). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zwykle stają się mniej częste wraz z upływem czasu.

Uszkodzenie skóry i tkanek w miejscu wstrzyknięcia może spowodować powstanie blizn. W ciężkich przypadkach lekarz może usunąć obce i martwe tkanki (*opracowanie chirurgiczne rany*); rzadziej konieczne jest przeszczepienie skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjent musi:

- używać jałowej (*aseptycznej*) techniki wstrzyknięcia,
- zmieniać miejsca wstrzyknięcia przy każdym wstrzyknięciu (patrz Aneks Procedura samodzielnego wstrzykiwania).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą być rzadsze w przypadku stosowania automatycznego wstrzykiwacza. Więcej informacji na ten temat udzieli lekarz prowadzący.

Jeśli wystąpi przerwanie ciągłości skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk i wyciek płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy:

- ▶ **Przerwać wstrzyknięcie leku Extavia i skonsultować się z lekarzem prowadzącym.**
- ▶ **Jeśli rana (*odczyn*) dotyczy tylko jednego miejsca wstrzyknięcia i uszkodzenie tkanek (*martwica*) nie jest zbyt rozległe, stosowanie leku Extavia można kontynuować.**
- ▶ **Jeśli powstaną liczne rany w miejscach wstrzyknięć (*zmiany mnogie*), lek Extavia musi być odstawiony do czasu całkowitego ustąpienia zmian skórnych.**

Lekarz powinien regularnie kontrolować sposób wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza gdy występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych u dzieci lub młodzieży.

Jednakże, dostępne są pewne dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 16 lat. Dane te sugerują, że profil bezpieczeństwa dla osób w tym wieku podczas stosowania leku Extavia w dawce 8 milionów j.m. pod skórę (*podskórnie*) co drugi dzień jest taki sam jak dla dorosłych. Leku Extavia nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ brak jest informacji na temat jego użycia w tej grupie.

Stosowanie leku Extavia z innymi lekami

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji, mających na celu określenie, czy lek Extavia wpływa na inne leki lub podlega wpływowi innych leków.

Nie zaleca się stosowania leku Extavia z innymi lekami, które modyfikują odpowiedź układu immunologicznego, z wyjątkiem leków przeciwzapalnych nazywanych *kortykosteroidami* lub *hormonem adrenokortykotropowym (ACTH)*.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania leku Extavia z:

- **lekami, które do wydalenia z organizmu wymagają układu enzymów wątrobowych** (o nazwie *układ cytochromu P450*), np. leki stosowane do leczenia padaczki (jak fenytoina).
- **lekami, które mają wpływ na wytwarzanie komórek krwi.**

Stosowanie leku Extavia z jedzeniem i piciem

Lek Extavia wstrzykuje się podskórnie, dlatego uważa się, że jedzenie i picie nie mają wpływu na działanie leku Extavia.

Ciąża

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem Extavia należy stosować antykoncepcję.

- ▶ **Jeżeli stwierdzono ciążę lub podejrzewa się ciążę** należy poinformować o tym lekarza. Nie wolno rozpoczynać leczenia lekiem Extavia w ciąży (patrz również „Kiedy nie stosować leku Extavia”).
- ▶ **Zamiar zajścia w ciążę** należy wcześniej omówić z lekarzem.
- ▶ **W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku Extavia** powinno się przerwać leczenie i natychmiast porozumieć się z lekarzem. Lekarz wspólnie z pacjentką podejmie decyzję, czy leczenie lekiem Extavia będzie kontynuowane czy nie.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy interferon beta-1b przenika do mleka kobiet. Jednak teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego dziecka pod wpływem działania leku Extavia.

- ▶ **Należy w porozumieniu z lekarzem wcześniej zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania leku Extavia.**

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn

Lek Extavia może powodować działania niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). U szczególnie wrażliwych pacjentów może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK EXTAVIA

Leczenie lekiem Extavia należy rozpocząć pod kontrolą lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Zawsze lek Extavia należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to:

1 ml przygotowanego roztworu leku Extavia (patrz Aneks) podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnym*) **co drugi dzień** (raz na dwa dni). Odpowiada to dawce 250 mikrogramów (8 milionów j.m.) interferonu beta-1b.

Zwykle leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,25 ml (62,5 mikrogramów). Następnie dawki są stopniowo zwiększane do pełnej dawki 1,0 ml (250 mikrogramów).

Dawkę należy zwiększać co czwarte wstrzyknięcie w 4 etapach (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml).

Lekarz w porozumieniu z pacjentem może zdecydować o zmianie okresów zwiększania dawki w zależności od działań niepożądanych, które mogą wystąpić na początku leczenia.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Przed wstrzyknięciem należy przygotować roztwór leku Extavia. W tym celu do zawartości fiolki z lekiem Extavia w postaci proszku dodaje się 1,2 ml rozpuszczalnika znajdującego się w ampułkostrzykawce. Wstrzyknięcia mogą być wykonywane przez lekarza, pielęgniarkę lub samodzielnie przez pacjenta, który został starannie przeszkolony.

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych leku Extavia znajdują się w Aneksie z tyłu tej ulotki. W instrukcji znajduje się również opis sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać regularnie. Patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Extavia” i wskazówki w punkcie „Zmiana miejsc wstrzyknięć” w Aneksie z tyłu niniejszej ulotki.

Obecnie nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie lekiem Extavia. **Decyzję o długości leczenia podejmuje lekarz wspólnie z pacjentem.**

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Extavia

Podanie dawki leku Extavia wielokrotnie większej niż zalecana w leczeniu stwardnienia rozsianego nie stwarzało zagrożenia dla życia.

- **Należy porozmawiać z lekarzem** w przypadku wstrzyknięcia większej niż zalecana dawki leku Extavia lub zbyt częstego wstrzyknięcia leku.

Pominięcie zastosowania leku Extavia

Jeżeli zapomni się o wykonaniu samodzielnego wstrzyknięcia leku we właściwym czasie, należy zrobić to możliwie jak najszybciej, a kolejne wstrzyknięcie należy wykonać po upływie 48 godzin.

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki pojedynczej.

Przerwanie stosowania leku Extavia

W przypadku przerwania leczenia lub chęci przerwania leczenia należy porozmawiać z lekarzem. Zaprzeszanie stosowania leku Extavia nie powoduje ostrych objawów związanych z odstawieniem leku.

- W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Extavia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj stają się rzadsze w trakcie leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą:

- ▶ **Objawy grypopodobne**, takie jak gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy lub bóle mięśniowe. Objawy te można złagodzić, stosując paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen.
- ▶ **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**. Do objawów mogą należeć zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica. Patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność” w punkcie 2, aby uzyskać więcej informacji oraz wskazówki dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Można je zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapytać lekarza prowadzącego.

Aby zmniejszyć działania niepożądane na początku leczenia, lekarz powinien rozpocząć leczenie od małej dawki leku Extavia, a następnie stopniowo ją zwiększać (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Extavia”).

Lek Extavia może również powodować poważne działania niepożądane. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

▶ **Należy natychmiast powiadomić lekarza i przerwać stosowanie leku Extavia:**

- jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak **swędzenie całego ciała, obrzęk twarzy i (lub) języka lub nagła duszność**.
- w przypadku wystąpienia **zauważalnych okresów większego smutku i poczucia beznadziejności niż przed rozpoczęciem leczenia lekiem Extavia lub pojawienia się myśli samobójczych**.
- jeśli pacjent zauważy **jakiegokolwiek nienaturalne siniaczenie się, nadmierne krwawienie po urazie lub w przypadku częstego występowania zakażeń**.
- jeśli pacjent zauważy **utratę apetytu, zmęczenie, uczucie mdłości (*nudności*), nawracające wymioty, a zwłaszcza w przypadku zaobserwowania swędzenia znacznego obszaru skóry, zażółcenia skóry lub białkówki oczu lub łatwego siniaczenia się**.
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak **nierówne bicie serca lub obrzęki, na przykład w kostkach lub podudziach, lub duszność**.
- jeśli pacjent zauważy **ból brzucha promieniujący do pleców i (lub) wystąpią nudności lub gorączka**.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone na podstawie raportów z badań klinicznych z zastosowaniem leku Extavia (Lista 1) i badań po wprowadzeniu leku do obrotu (Lista 2).

Lista 1 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leku Extavia, które występowały bardzo często (u 1 lub więcej na każdych 10 pacjentów) i dla których odsetek występowania był większy niż po stosowaniu placebo. Lista zawiera również działania niepożądane, które występowały rzadziej niż u 1 na każdych 10 pacjentów, lecz które były istotnie związane ze stosowanym leczeniem.

- **zakażenie**, ropień,
- zmniejszenie liczby **krwinek białych**, obrzęk **węzłów chłonnych**,
- zmniejszenie **stężenia cukru we krwi**,

- **depresja, lęk,**
- **ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, migrena, uczucie drętwienia lub mrowienia** (*parestezje*),
- **zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia,**
- **ból ucha,**
- nierówne, szybkie bicie lub pulsowanie **serca** (*kołatanie*),
- zaczerwienienie twarzy i (lub) uderzenia gorąca na twarzy spowodowane rozszerzeniem **naczyń krwionośnych**, podwyższenie **ciśnienia krwi**,
- katar, kaszel, chrypka spowodowane zakażeniem górnych **dróg oddechowych**, zapalenie zatok, nasilony kaszel, **dusznosc**,
- biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, ból **brzucha**,
- zwiększenie aktywności we krwi enzymów wytwarzanych przez **wątrobę** (zostanie wykazane w badaniach krwi),
- zaburzenia **skóry**, wysypka,
- sztywność **mięśni** (*wzmoczone napięcie*), bolesność mięśni (*mialgia*), osłabienie mięśni (*miastenia*), ból **pleców**, ból w **kończynach**, jak bóle palców rąk i nóg,
- zatrzymanie moczu, obecność białka w **moczu** (zostanie wykazane w badaniach moczu), częste oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, nagle parcie na mocz,
- bolesne miesiączkowanie (*menstruacja*), **zaburzenia miesiączkowania**, obfite krwawienie z macicy, zwłaszcza pomiędzy miesiączkami, **impotencja**,
- reakcja w **miejscu wstrzyknięcia** (w tym zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, zapalenie, ból, reakcja alergiczna (*nadwrażliwość*), patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Extavia”), przerwanie ciągłości skóry i zniszczenie tkanek (*martwica*) w miejscu wstrzyknięcia (patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Extavia”), objawy grypopodobne, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej, **gromadzenie płynu** w ramieniu, nodze lub twarzy, **brak/utrata siły**, dreszcze, pocenie się, złe samopoczucie.

Lista 2 Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu (w oparciu o zgłoszenia spontaniczne):

- **Bardzo częste działania niepożądane (co oznacza, że można się spodziewać wystąpienia takich działań u 1 lub więcej na każdym 10 pacjentów):**
 - objawy grypopodobne*,
 - dreszcze*,
 - gorączka*,
 - reakcja w miejscu wstrzyknięcia*,
 - zapalenie w miejscu wstrzyknięcia*,
 - ból w miejscu wstrzyknięcia*.

(* częstości podano na podstawie wyników badań klinicznych)
- **Częste działania niepożądane (co oznacza, że można się spodziewać wystąpienia takich działań u 1 do 10 na każdym 100 pacjentów):**
 - przerwanie ciągłości skóry i uszkodzenie tkanek (*martwica*) w miejscu wstrzyknięcia*

(* częstości podano na podstawie wyników badań klinicznych)
- **Niezbyt częste działania niepożądane (co oznacza, że można się spodziewać wystąpienia takich działań u 1 do 10 na każdym 1 000 pacjentów):**
 - możliwe zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych, możliwe zmniejszenie liczby płytek krwi (które ułatwiają krzepnięcie krwi),
 - depresja,
 - zwiększenie ciśnienia krwi,
 - nudności,
 - wymioty,
 - zmiana wyników testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności wytwarzanych przez wątrobę enzymów we krwi),
 - obrzęknięte i zwykle swędzące wykwity na skórze lub błonach śluzowych (*pokrzywka*),
 - wysypka,

- swędzenie (*świąd*),
 - łysienie,
 - ból mięśni,
 - sztywność mięśni.
- **Rzadkie działania niepożądane (co oznacza, że można się spodziewać wystąpienia takich działań u 1 do 10 na każdych 10 000 pacjentów):**
- obrzęk węzłów chłonnych,
 - ciężkie reakcje alergiczne (*nadwrażliwość*),
 - zaburzenia czynności tarczycy (jest wytwarzane zbyt dużo lub za mało hormonu),
 - możliwe zwiększenie stężenia niektórych tłuszczów we krwi (*trójglicerydy*), patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Extavia” (zostanie wykazane w badaniach krwi),
 - ciężka utrata apetytu prowadząca do zmniejszenia masy ciała (*anoreksja*),
 - splątanie,
 - lęk,
 - chwiejność emocjonalna,
 - próby samobójcze,
 - drgawki,
 - choroba mięśnia sercowego (*kardiomiopatia*),
 - przyspieszona praca serca,
 - nierówne, szybkie bicie lub pulsowanie serca (*kołatanie*),
 - nagła duszność (*skurcz oskrzeli*),
 - brak tchu (*duszność*),
 - zapalenie trzustki, patrz „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Extavia”,
 - możliwe zwiększenie we krwi aktywności swoistego enzymu wątrobowego (gamma GT) i czerwono-żółtego barwnika (bilirubiny), który jest wytwarzany przez wątrobę (zostanie to wykazane w badaniach krwi),
 - zapalenie wątroby,
 - przebarwienie skóry,
 - zaburzenia miesiączkowania,
 - ból w klatce piersiowej,
 - złe samopoczucie,
 - potliwość,
 - zmniejszenie masy ciała.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK EXTAVIA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Roztwór należy wykorzystać natychmiast po przygotowaniu. Jeśli jednak wykonanie wstrzyknięcia nie będzie możliwe, lek można przechowywać przez 3 godziny w temperaturze 2-8°C (w lodówce).

Nie stosować leku Extavia, jeśli widoczne są jakiegokolwiek cząsteczki lub zmienił on zabarwienie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których już się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Extavia

- **Substancją czynną jest** interferon beta-1b. Każda fiolka zawiera 300 mikrogramów (9,6 miliona j.m.) interferonu beta-1b na fiolkę. Po przygotowaniu roztworu każdy mililitr zawiera 250 mikrogramów (8 milionów j.m.) interferonu beta-1b.

Inne składniki to:

- w proszku: mannitol i albumina ludzka,
- w rozpuszczalniku: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Extavia i co zawiera opakowanie

Lek Extavia jest proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest barwy białej do zbliżonej do białej.

Lek Extavia proszek jest dostępny w 3-mililitrowej fiołce.

Rozpuszczalnik dla leku Extavia jest dostępny w 1,2 ml ampułkostrzykawce, która zawiera 1,2 ml roztworu do wstrzykiwań z chlorkiem sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% (w/v)).

Lek Extavia jest dostępny w opakowaniach:

- 5 fiolek interferonu beta-1b i 5 ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik lub
- 15 fiolek interferonu beta-1b i 15 ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharmaceuticals UK, Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 7 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki:

Aneks: INSTRUKCJA SAMODZIELNEGO WYKONYWANIA WSTRZYKNIĘĆ

Niniejsza instrukcja ma na celu wyjaśnienie, jak należy przygotować roztwór leku Extavia do podania i jak postępować w przypadku samodzielnego wykonywania wstrzyknień. Należy uważnie przeczytać instrukcję i stosować się do podanych w niej zaleceń. Ze sposobem samodzielnego podawania zapozna pacjenta lekarz lub pielęgniarz. Nie należy samodzielnie wstrzykiwać leku, jeśli pacjent nie ma pewności, że zrozumiał sposób przygotowania roztworu do wstrzykiwań i samodzielnego wykonania wstrzyknięcia.

CZĘŚĆ I: INSTRUKCJA SZCZEGÓŁOWA

Niniejsza instrukcja obejmuje następujące główne czynności:

- A) Uwagi ogólne**
- B) Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia**
- C) Sporządzanie roztworu, krok po kroku**
- D) Pobieranie roztworu do wstrzyknięcia**
- E) Wykonywanie wstrzyknięcia ręcznie (wykonanie wstrzyknięcia przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza; patrz instrukcja stosowania dołączona do automatycznego wstrzykiwacza)**
- F) Krótki przegląd procedury**

A) Uwagi ogólne

- **Na dobry początek!**

Po kilku tygodniach pacjent przekona się, że leczenie stanie się naturalną częścią jego rozkładu dnia. Na początku przydatne mogą być następujące wskazówki:

- Należy ustalić stałe, dogodne miejsce przechowywania leku, niedostępne dla dzieci, tak aby lek Extavia i inne potrzebne materiały były zawsze łatwo dostępne.
Szczegółowe informacje na temat warunków przechowywania znajdują się w punkcie 5 ulotki: „Jak przechowywać lek Extavia”.
- Należy starać się wykonywać wstrzyknięcia o tej samej porze każdego dnia. Ułatwia to zapamiętanie i zaplanowanie czasu, w którym pacjent będzie miał zapewniony spokój.
Więcej szczegółów na temat stosowania leku Extavia znajduje się w punkcie 3 tej ulotki „Jak stosować lek Extavia”.
- Każdą dawkę leku należy sporządzić tylko wtedy, kiedy pacjent jest przygotowany do wykonania wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie należy wykonać bezpośrednio po zmieszaniu leku Extavia (jeśli lek Extavia nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, patrz punkt 5 tej ulotki „Jak przechowywać lek Extavia”).
- **Ważne wskazówki do zapamiętania**
 - Należy postępować konsekwentnie – lek Extavia należy używać zgodnie z opisem w punkcie 3 tej ulotki „Jak stosować lek Extavia”. Dawkę należy zawsze sprawdzić dwukrotnie.
 - Strzykawki i pojemnik na zużyte strzykawki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci; jeśli to możliwe, materiały należy przechowywać w zamknięciu.
 - Nigdy nie wolno ponownie używać strzykawek ani igieł.
 - Zawsze należy stosować jałową (*aseptyczną*) technikę opisaną w niniejszej ulotce.
 - Zużyte strzykawki należy wyrzucać tylko do odpowiednich pojemników na odpady.

B) Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

- **Wybór miejsca wstrzyknięcia**

Przed przygotowaniem wstrzyknięcia należy wybrać miejsce zamierzonego wstrzyknięcia. Lek Extavia należy wstrzyknąć w tkankę tłuszczową, położoną pomiędzy skórą i mięśniami (czyli podskórną, około 8 do 12 mm pod skórą). Najlepsze miejsca do wstrzyknięć stanowią okolice, w których skóra jest luźna i miękka, oraz miejsca oddalone od stawów, nerwów, kości, np. brzuch, ramię, udo lub pośladki.

Ważne: Nie podawać leku w okolicę, w której wyczuwalne są guzki, zgrubienia, twarde węzły, ból lub przebarwienia, zagłębienia, strupy lub pęknięcia skóry. Należy omówić z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia te i inne zaburzenia, które mogą wystąpić.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać przy każdym wstrzyknięciu. Jeśli wykonanie wstrzyknięcia w niektórych okolicach jest zbyt trudne, konieczne może być poproszenie o pomoc w wykonaniu tych wstrzyknięć członka rodziny lub przyjaciela. Należy zastosować kolejność opisaną w schemacie na końcu Aneksu (patrz II Zmiana miejsc wstrzyknięć); wówczas powrót do okolicy miejsca pierwszego wstrzyknięcia nastąpi po 8 wstrzyknięciach (16 dniach). Daje to możliwość pełnego wygojenia się każdej z okolic przed wykonaniem kolejnego wstrzyknięcia.

Aby nauczyć się sposobu wyboru miejsca wstrzyknięcia, należy posłużyć się schematem rotacji zamieszczonym na końcu tego Aneksu. Dołączono także przykładowy zapis leczenia. Ma to na celu zobrazowanie możliwego sposobu notowania miejsc i dat wykonania wstrzyknięć.

• Lek

Potrzebne materiały:

- 1 fiolka z lekiem Extavia (z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)
- 1 ampułkostrzykawką z rozpuszczalnikiem dla leku Extavia (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54%(w/v)).
- igła 21 G
- igła 30 G (do wstrzyknięcia ręcznego) **LUB** igła 27 G (do automatycznego wstrzykiwacza)
- waciki nasączone alkoholem

Dodatkowo potrzebny będzie pojemnik na odpady na zużyte strzykawki i igły.

Do dezynfekcji skóry należy użyć odpowiedniego środka dezynfekującego.

C) Proces przygotowania roztworu, krok po kroku

1 - Przed przystąpieniem do tego procesu dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

2 - Otworzyć fiolkę z lekiem Extavia i położyć ją na stole. Najlepiej użyć kciuka zamiast paznokcia, ponieważ może się on złamać.

3 - Oczyszczyć górną powierzchnię fiołki wacikiem nasączonym alkoholem, przesuwając wacik tylko w jednym kierunku. Pozostawić wacik na górnej części fiołki.

4 - Wyjąć ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem z opakowania. Zdjąć nasadkę z końcówki ampułkostrzykawki poprzez jej odkręcenie. Zachować ostrożność, aby nie dotknąć odsłoniętego końca strzykawki. Nie wciskać tłoka.

5 - Igłę o rozmiarze 21 G wyjąć z opakowania i nałożyć mocno na końcówkę (dyszę) strzykawki. Zdjąć osłonę z igły. Nie dotykać igły.

6 - Trzymając fiolkę z lekiem Extavia na stabilnej powierzchni, powoli wprowadzić do niej igłę strzykawki (zawierającej 1,2 ml płynu), przebijając gumowy korek fiołki.

7 - Naciskać powoli tłok strzykawki, kierując koniec igły bezpośrednio w stronę wewnętrznej ścianki fiołki tak, aby płyn spłynął po wewnętrznej ścianie fiołki.

Wstrzyknięcie rozpuszczalnika bezpośrednio na proszek spowoduje nadmierne spienienie.
Wprowadzić rozpuszczalnik do fiolki. Zwolnić tłok.

8 - Po wstrzyknięciu całej objętości rozpuszczalnika do fiolki z lekiem Extavia uchwycić fiolkę kciukiem, palcem wskazującym i środkowym w taki sposób, aby strzykawka z igłą były oparte o rękę i delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku leku Extavia.

Nie wstrząsać fiolki.

9 - Dokładnie skontrolować roztwór. Powinien być przezroczysty i nie powinien zawierać cząstek. Jeśli roztwór jest odbarwiony lub zawiera cząstki, należy go wyrzucić i rozpocząć procedurę od początku, używając innej strzykawki i fiolki z opakowania.

Jeśli powstała piana – co może wystąpić w przypadku zbyt gwałtownego wstrząsania lub wirowania fiolki – należy pozostawić fiolkę w spoczynku do ustąpienia spienienia.

D) Pobieranie roztworu do wstrzyknięcia

10 - Aby pobrać roztwór ponownie do strzykawki, obrócić zestaw strzykawki i igły tak, aby igła skierowana była ku górze. Wycofać trochę igłę w fiolce, tak aby końcówka igły pozostawała w najniższym punkcie fiolki.

Utrzymywać końcówkę igły w cieczy i powoli odciągnąć całkowicie tłok, aby pobrać roztwór do strzykawki.

11 - Spowoduje to przemieszczenie wszystkich pęcherzyków powietrza w górę roztworu.. Usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza delikatnie pukając w strzykawkę i przesuwając tłok do znacznika 1 ml lub do objętości określonej przez lekarza.

Jeśli wraz z powietrzem do fiolki wstrzyknięto zbyt dużą ilość roztworu, odciągnąć nieznacznie tłok, aby pobrać roztwór z fiolki do strzykawki. Czynności te należy powtarzać do usunięcia wszystkich pęcherzyków powietrza i uzyskania w strzykawce 1 ml przygotowanego roztworu.

12 - Odłączyć igłę od strzykawki. Pozostawić igłę w fiolce.

13 - Wziąć igłę o rozmiarze **30 G** (do wstrzyknięcia ręcznego bez użycia automatycznego wstrzykiwacza), wyjąć ją z opakowania i nałożyć mocno na końcówkę (dyszę) strzykawki.

LUB

- Wziąć igłę o rozmiarze **27 G** (jeśli używany jest automatyczny wstrzykiwacz), wyjąć ją z opakowania i nałożyć mocno na końcówkę (dyszę) strzykawki.

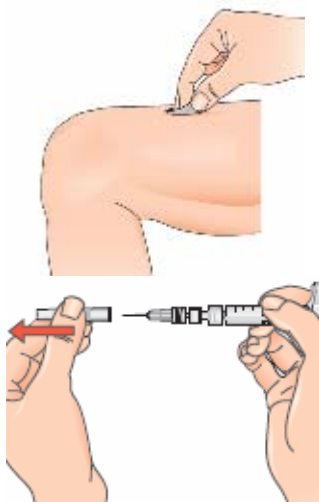
14 - Wyrzucić fiolkę z pozostałą niewykorzystaną ilością roztworu do pojemnika na odpady.

15 - Teraz można wykonać wstrzyknięcie.

Jeśli z jakiegoś powodu niezwłoczne wstrzyknięcie leku Extavia nie będzie możliwe, można przechować przygotowany roztwór w strzykawce w lodówce przez maksymalnie 3 godziny przed użyciem. Upewnić się, że podczas przechowywania w lodówce nasadka igły jest silnie naciśnięta. Nie zamrażać roztworu i nie odkładać wstrzyknięcia na dłużej niż 3 godziny. Jeśli upłynie więcej niż 3 godziny, wyrzucić lek i przygotować nową dawkę do wstrzyknięcia. Lepiej jest ogrzać lek w rękach przed podaniem, aby uniknąć bólu.

E) Wykonywanie wstrzyknięcia ręcznie (wykonanie wstrzyknięcia przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza; patrz instrukcja stosowania dołączona do automatycznego wstrzykiwacza)

1 - Wybrać obszar do wykonania wstrzyknięcia (patrz porada na początku i diagramy na końcu tego Aneksu) i zapisać je w dokumentacji leczenia.



2 - Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Odczekać do wyschnięcia skóry. Wyrzucić wacik. Do dezynfekcji skóry należy użyć odpowiedniego środka dezynfekującego.

3 - Zdjąć nasadkę z igły przez jej pociągnięcie i nie odkręcać jej.



4 - Delikatnie sfałdować skórę wokół odczonego miejsca wstrzyknięcia (w celu jej lekkiego uniesienia).

5 - Wbić igłę prosto w skórę pod kątem 90° szybkim, zdecydowanym ruchem, trzymając strzykawkę podobnie do ołówka lub rzutki.

6 - Wstrzyknąć lek powolnym, stabilnym naciśnięciem tłoka. (Wcisnąć całkowicie tłok do opróżnienia strzykawki).

7 - Wyrzucić strzykawkę do pojemnika na odpady.

F) Krótki przegląd procedury

1. Wyjąć potrzebne materiały (1 fiolka, 1 ampułkostrzykawką, 2 waciki nasączone alkoholem, igła 21 G, igła 30 G (do wstrzyknięcia ręcznego) **LUB** igła 27 G (do automatycznego wstrzykiwacza)).
2. Zdjąć nasadkę z fiolki i wyczyścić gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem.
3. Wyjąć z opakowania igłę 21 G i zamocować do strzykawki; wcześniej ze strzykawki należy zdjąć nasadkę końcówki.
4. Przenieść rozpuszczalnik ze strzykawki do fiolki wciskając całkowicie tłok.
5. Odwrócić zestaw strzykawki i fiolki, następnie wycofać tłok, aby pobrać roztwór.
6. Odłączyć igłę od strzykawki, pozostawić igłę w fiolce i wyrzucić je razem.
7. Wyjąć z opakowania igłę 30 G (do wstrzyknięcia ręcznego) **LUB** igłę 27 G (do automatycznego wstrzykiwacza) i podłączyć do strzykawki.
8. Zdjąć nasadkę igły bezpośrednio przed wstrzyknięciem - można teraz wykonać wstrzyknięcie.

UWAGA: Wstrzyknięcie należy wykonać niezwłocznie po zmieszaniu roztworu (jeżeli wykonanie iniekcji opóźnia się, roztwór należy przechowywać w lodówce i wstrzyknąć w ciągu 3 godzin). Nie zamrażać.

CZĘŚĆ II: ZMIANA MIEJSC WSTRZYKNIĘĆ

Miejsce wstrzykiwania leku należy zmieniać przy każdym podaniu, gdyż pozwala to na wygojenie skóry i zapobiega zakażeniu. Zalecenia dotyczące wyboru miejsc zostały podane w pierwszej części Aneksu. Zaleca się określenie miejsca zamierzonego wstrzyknięcia przed przygotowaniem leku w strzykawce. Schemat przedstawiony na diagramie poniżej ułatwi pacjentowi właściwą zmianę miejsc wstrzyknięć. Na przykład: jeżeli pierwsze wstrzyknięcie wykonano po prawej stronie brzucha, drugie należy zrobić po stronie lewej, kolejne – trzecie – na prawym udzie i następne według diagramu w taki sposób, aby wykorzystać wszystkie odpowiednie okolice ciała. Miejsce i dzień wykonania ostatniego wstrzyknięcia powinno się zanotować. Jednym ze sposobów jest zaznaczanie miejsca wstrzyknięcia w załączonym formularzu leczenia.

Po zastosowaniu się do powyższych zaleceń, ponowne wstrzyknięcie leku w miejsce wybrane jako pierwsze (tzn. prawa strona brzucha) nastąpi po około 8 wstrzyknięciach (16 dniach). Jest to cykl rotacyjny. Na przedstawionym przykładowym schemacie każda okolica jest podzielona na 6 miejsc wstrzyknięć (co daje łącznie 48 miejsc wstrzyknięć), część lewą i prawą, górną, środkową i dolną odpowiedniej okolicy. Jeśli powróci się do danej okolicy po jednym cyklu rotacyjnym, należy wybrać najbardziej odległe miejsce wstrzyknięcia w obrębie tej okolicy. Jeśli okolica stała się bolesna, należy zasięgnąć porady lekarza lub pielęgniarki odnośnie wyboru innych miejsc wstrzykiwania leku.

Schemat rotacji

Aby ułatwić właściwą zmianę miejsc wstrzyknięć, zaleca się zapisywanie daty i miejsca wstrzyknięcia leku. Można zastosować następujący schemat rotacji.

Należy kolejno stosować każdy cykl rotacji. Każdy cykl obejmuje 8 wstrzyknięć (16 dni), podawanych kolejno w okolice od 1 do 8. Zastosowanie powyższego schematu umożliwia wygojenie się każdej okolicy przed wykonaniem kolejnego wstrzyknięcia.

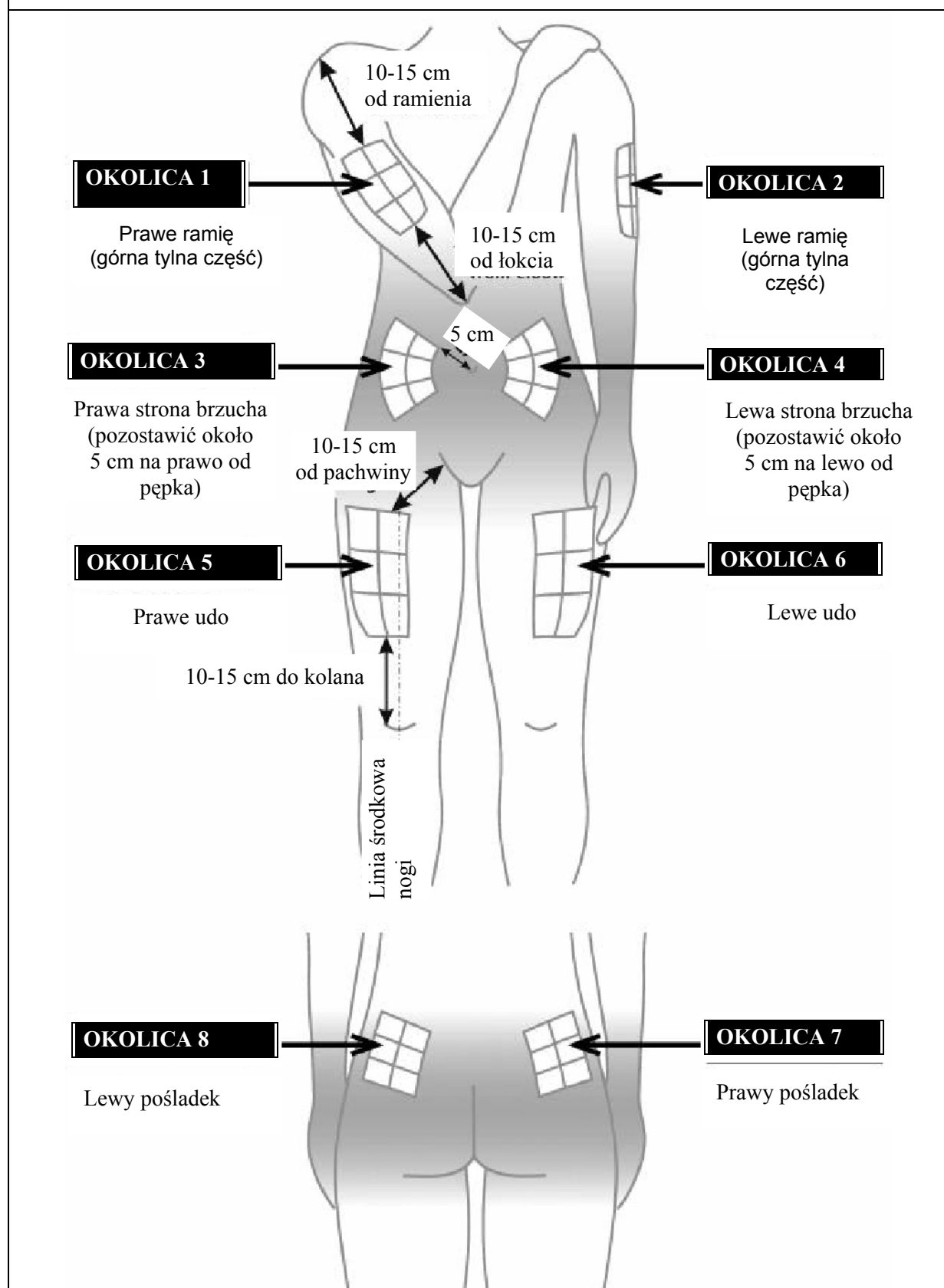
- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Cykl rotacyjny 1: | Górna lewa część każdej okolicy |
| Cykl rotacyjny 2: | Dolna prawa część każdej okolicy |
| Cykl rotacyjny 3: | Środkowa lewa część każdej okolicy |
| Cykl rotacyjny 4: | Górna prawa część każdej okolicy |
| Cykl rotacyjny 5: | Dolna lewa część każdej okolicy |
| Cykl rotacyjny 6: | Środkowa prawa część każdej okolicy |

CZĘŚĆ III: *Zapis leczenia lekiem EXTAVIA*

Instrukcja zapisywania miejsc wstrzyknień i dat

- Prowadzenie notatek należy rozpocząć od pierwszego wstrzyknięcia (lub ostatniego wstrzyknięcia, jeśli pacjent był wcześniej leczony lekiem Extavia).
- Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia. Pacjenci, którzy wcześniej stosowali lek Extavia, powinni rozpocząć wstrzykiwanie od miejsca, które nie było używane w ostatnim cyklu rotacyjnym, (tj. w okresie ostatnich 16 dni).
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy zapisać miejsce wstrzyknięcia i datę w tabelce w dokumentacji leczenia (patrz przykład: Zapisywanie miejsc wstrzyknień i dat).

SCHEMAT ROTACJI:



PRZYKŁADOWY ZAPIS LECZENIA:

Prowadzenie notatek dotyczących miejsc i dat wykonania wstrzyknień

The diagram illustrates a human figure with various injection sites marked by a 3x3 grid pattern. Each site is accompanied by a date in a box. Measurement labels with arrows indicate distances from anatomical landmarks.

Injection Sites and Dates:

- Prawe ramię (Right Arm):** 04/12 (upper arm), 20/12 (lower arm)
- Lewe ramię (Left Arm):** 06/12 (upper arm)
- Prawa strona brzucha (Right Side of Abdomen):** 08/12
- Lewa strona brzucha (Left Side of Abdomen):** 10/12
- Prawe udo (Right Thigh):** 12/12
- Lewe udo (Left Thigh):** 14/12
- Lewy pośladek (Left Gluteal):** 18/12
- Prawy pośladek (Right Gluteal):** 16/12

Measurement Labels:

- 10-15 cm od ramienia (10-15 cm from shoulder)
- 10-15 cm od łokcia (10-15 cm from elbow)
- 5 cm (between abdominal sites)
- 10-15 cm od pachwiny (10-15 cm from groin)
- 10-15 cm do kolana (10-15 cm to knee)
- Linia środkowa nogi (Midline of leg)