

**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 miliona j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w fiolce\*.

Po przygotowaniu roztworu każdy 1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b.

\*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.

Rozpuszczalnik – roztwór przezroczysty/bezbarwny.

## 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.

#### Dawkowanie

##### Dorośli i młodzież w wieku 12-17 lat

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.

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.

#### 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 17 lat otrzymujących produkt leczniczy Extavia w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie ma dostępnych danych 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.

#### Sposób podawania

Zrekonstruowany roztwór należy podawać podskórnie co drugi dzień.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi (patrz punkty 4.4 i punkt 4.8).
- Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### 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 obserwowano przypadki zapalenia trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem triglicerydów 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 pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, a w szczególności u pacjentów z niedostateczną kontrolą napadów mimo leczenia przeciwdrgawkowego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

#### Badania laboratoryjne

Zaleca się przeprowadzać regularne 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-szczawiwooctowa 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 leczonych produktem leczniczym Extavia donoszono o przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby, włączając w to niewydolność 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 chorób (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, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Extavia w razie znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczką. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych, można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.

#### Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy, TMA*) i niedokrwistość hemolityczna (ang. *haemolytic anaemia, HA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. Ponadto podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki HA niezwiązanej z TMA, w tym HA o podłożu immunologicznym. Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i śmiertelne. Przypadki TMA i (lub) HA były zgłaszane w różnych punktach czasowych podczas leczenia i mogą one wystąpić od kilku tygodni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta. W razie rozpoznania TMA i (lub) HA i podejrzenia związku z leczeniem produktem Extavia, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym w przypadku TMA rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Extavia.

## Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

### Zespół nercycowy

Podczas leczenia produktami zawierającym interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nercycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włósczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nercycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Extavia.

## 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 czasowym pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Extavia u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca.

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

## Reakcje nadwrażliwości

Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (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.

## Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzykiwania leku, w tym zakażenie w miejscu wstrzyknięcia i martwica w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane u pacjentów, u których stosuje się produkt leczniczy Extavia (patrz punkt 4.8). Martwica w miejscu wstrzyknięcia 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 zakażenia w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:

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

Częstość 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 w miejscu podania i martwica 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 próbki surowicy pobierano co 3 miesiące, w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Extavia.

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich 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 bardziej wyraźny 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% (89) pacjentów otrzymujących natychmiastowe leczenie produktem Extavia; z tej grupy 60% (53) powróciło do stanu negatywnego na podstawie ostatniej oceny uzyskanej w ciągu 5 lat. W tym czasie rozwój aktywności neutralizacyjnej wiązał się ze znaczącym zwiększeniem nowych aktywnych zmian ogniskowych oraz objętości ognisk T2 obrazowanych w rezonansie magnetycznym. Nie wydaje się to jednak związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [CDMS, ang. *clinically definite multiple sclerosis*], czasem do wystąpienia potwierdzonej progresji w skali EDSS oraz aktywnością rzutową choroby).

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.

## Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## Osoby wrażliwe na lateks

Zdejmowana nakładka na końcówkę ampułkostrzykawki zawiera pochodną lateksu naturalnego. Chociaż w nakładce lateks naturalny nie jest wykrywany, nie badano bezpieczeństwa stosowania ampułkostrzykawki Extavia u osób wrażliwych na lateks i dlatego nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia u nich reakcji nadwrażliwości.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Dane z badań rejestracyjnych oraz zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu obejmujące dużą liczbę (ponad 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu wskazują na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane gromadzono w okresie, gdy stosowanie interferonu beta było przeciwwskazane w czasie ciąży i leczenie prawdopodobnie było przerywane po stwierdzeniu i/lub potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Wyniki badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwe zwiększone ryzyko samoistnego poronienia. Na podstawie aktualnie dostępnych danych nie można właściwie ocenić ryzyka wystąpienia samoistnego poronienia u kobiet w ciąży narażonych na działanie interferonu beta, ale zebrane dotychczas dane nie wykazują zwiększonego zagrożenia.

W razie potrzeby klinicznej, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Extavia podczas ciąży.



## Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące przenikania interferonu beta-1b do mleka ludzkiego oraz właściwości chemiczno/fizjologiczne interferonu beta wskazują, że ilości interferonu beta-1b wydzielanego do mleka ludzkiego są znikome. Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią.

Produkt leczniczy Extavia może być stosowany w okresie karmienia piersią.

## Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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. Zaczerwienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, zakażenie, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.).

Do najpoważniejszych zgłaszanych działań niepożądanych należą mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i niedokrwistość hemolityczna (HA).

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.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane z raportów z badań klinicznych i badań po wprowadzeniu do obrotu (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  $< 1/10\ 000$ ) produktu leczniczego Extavia. Do opisanego określonej reakcji oraz jej synonimów lub powiązanych stanów użyto najbardziej odpowiedniego terminu MedDRA.

**Tabela 1 Działania niepożądane produktu leczniczego na podstawie zgłoszeń z badań klinicznych oraz rozpoznane w okresie po wprowadzeniu do obrotu (częstości – jeśli znane – wyznaczono na podstawie zbiorczych danych z badania klinicznego)**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby limfocytów (<1 500/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup> , zmniejszenie liczby krwinek białych (<3 000/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup> , zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (<1 500/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup>	Limfadenopatia, niedokrwistość	Małopłytkowość	Mikroangiopatia zakrzepowa <sup>d</sup> , w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS) <sup>b</sup>	Niedokrwistość hemolityczna <sup>a/d</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	Zespół przesączenia włósniczkowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej <sup>a</sup>
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	Jadłowstręt <sup>a</sup>	
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania	Próby samobójcze (patrz także punkt 4.4), chwiejność emocjonalna		Depresja, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, bezsenność		Drgawki		Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Tachykardia		Kardiomiopatia <sup>a</sup>	Kołatania
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie			Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Skurcz oskrzeli <sup>a</sup>	Tętnicze nadciśnienie płucne <sup>c</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha			Zapalenie trzustki	Nudności, wymioty, biegunka

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (ALT >5 razy wartość początkowa) <sup>e</sup>	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej (AST >5 razy wartość początkowa) <sup>e</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby	Uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby <sup>a</sup>	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka, zaburzenia skórne	Pokrzywka, świąd, łysienie	Zmiana zabarwienia skóry		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból mięśni, hipertonia, ból stawów				Toczeń rumieniowaty polekowy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Parcie na pęcherz		Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4) <sup>a,b</sup>		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Krwotok miesiączkowy, impotencja, krwotok maciczny			Zaburzenia miesiączkowania
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju <sup>f</sup> ), objawy grypopodobne (złożone <sup>g</sup> ), ból, gorączka, dreszcze, obrzęki obwodowe, astenia	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie			Poty

<sup>a</sup> Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>b</sup> Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

<sup>c</sup> Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”.

<sup>d</sup> Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i (lub) śmiertelne.

<sup>e</sup> Odchylenie w wynikach badań laboratoryjnych

<sup>f</sup> „Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju)” obejmują wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia (z wyjątkiem martwicy w miejscu wstrzyknięcia), np. opisane następującymi terminami: atrofia w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, masa w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

<sup>g</sup> „Zespół objawów grypopodobnych” oznacza zespół grypowy i (lub) połączenie przynajmniej dwóch objawów niepożądanych, takich jak gorączka, dreszcze, ból mięśni, złe samopoczucie ogólne, poty.

### Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, 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.

#### Mechanizm działania

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 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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

#### 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%) i stopień nasilenia rzutów choroby oraz liczba 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  $\geq 6$  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

lecznym Extavia („grupa leczenia natychmiastowego”) z pacjentami zrandomizowanymi do grupy placebo („grupa leczenia opóźnionego”). Początkowy przydział do grup terapii został zaślepiony 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 rozсіяnym, 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 oznaczano u pacjentów i ochotników na podstawie testów biologicznych, które nie były w pełni swoiste. Po podaniu podskórnym 500 mikrogramów interferonu beta-1b (16,0 milionów j.m.) maksymalne stężenie leku w surowicy 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 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. 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 obojętnochłonnych.

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**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz załączonego rozpuszczalnika, wymienionego w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Proszek

3 ml fiolka (bezbarwna, szkło typu I) z butylowym gumowym korkiem (typ I) i aluminiowym kapslem, zawierająca 300 mikrogramów (9,6 miliona j.m.) proszku (rekombinowny interferon beta-1b).

#### Rozpuszczalnik

2,25 ml ampułkostrzykawką z podziałką (z oznaczeniem dawek: 0,25 ml, 0,5 ml, 1,0 ml) (szkło typu I) z 1,2 ml rozpuszczalnika.



## Opakowania

- Opakowanie zawierające 5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
- Opakowanie zawierające 14 fiolek z proszkiem i 14 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
- Opakowanie zawierające 15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
- Opakowanie zawierające 14 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
  
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 (3x14) fiołki z proszkiem i 42 (3x14) ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 45 (3x15) fiolek z proszkiem i 45 (3x15) ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 (3x14) fiołki z proszkiem i 45 (3x15) ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Nakładka na końcówkę ampułkostrzykawki zawiera pochodną lateksu naturalnego. Z tego względu nakładka może zawierać lateks naturalny, którego nie powinny dotykać osoby wrażliwe na tę substancję.

### Przygotowanie roztworu

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

### Kontrola przed użyciem

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

Produkt leczniczy należy zniszczyć, jeżeli zawiera jakiegokolwiek cząstki lub zmienił zabarwienie.

### Usuwanie produktu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/454/008-014

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 Maja 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 Maja 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Wiedeń  
Austria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Niemcy

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania (PSUR) dla produktu leczniczego Extavia jest zgodny z okresami PSUR dla referencyjnego produktu leczniczego Betaferon, jeśli nie postanowiono inaczej.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE 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**

1 fiolka zawiera 300 mikrogramów (9,6 miliona j.m.) interferonu beta-1b.  
1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

#### **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.  
14 fiolek z proszkiem i 14 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.  
15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.  
14 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.

#### **5. SPOSÓB I DROGA 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego podanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2°C - 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 WŁĄŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/454/008	15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/010	5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/011	14 fiolek z proszkiem i 14 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/013	14 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Extavia

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.



**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (W TYM BLUE BOX)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka zawiera 300 mikrogramów (9,6 miliona j.m.) interferonu beta-1b.  
1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

#### **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.

3-miesięczne opakowanie zbiorcze: 42 (3 opakowania po 14) fiolki z proszkiem i 42 (3 opakowania po 14) ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.

3-miesięczne opakowanie zbiorcze: 45 (3 opakowania po 15) fiolek z proszkiem i 45 (3 opakowania po 15) ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.

3-miesięczne opakowanie zbiorcze: 42 (3 opakowania po 14) fiolki z proszkiem i 45 (3 opakowania po 15) ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika.

#### **5. SPOSÓB I DROGA 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego podanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2°C - 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 WŁĄŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/454/009	3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 45 fiolek z proszkiem i 45 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/012	3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 fiołki z proszkiem i 42 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/014	3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 fiołki z proszkiem i 45 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Extavia

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka zawiera 300 mikrogramów (9,6 miliona j.m.) interferonu beta-1b.  
1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

#### **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.

14 fiolek z proszkiem i 14 ampułkostrzykawek z 1,2 ml rozpuszczalnika. Część 3-miesięcznego opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawek z 1,2 ml rozpuszczalnika. Część 3-miesięcznego opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

14 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawek z 1,2 ml rozpuszczalnika. Część 3-miesięcznego opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

#### **5. SPOSÓB I DROGA 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

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

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

## **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/454/009	3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 45 fiolek z proszkiem i 45 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/012	3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 fiołki z proszkiem i 42 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem
EU/1/08/454/014	3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 fiołki z proszkiem i 45 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem

## **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Extavia

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA 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 podanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

**4. NUMER SERII**

Lot

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

250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu.

**6. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER Z AMPULKOSTRZYKAWKĄ**

**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**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rozpuszczalnik do leku Extavia  
Do podania podskórnego po przygotowaniu roztworu.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

1,2 ml chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml

**6. INNE**

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

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### 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. Zawartość opakowania i inne informacje  
Aneks – Jak samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia

#### 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 obejmuje ośrodkowy układ nerwowy (OUN), wpływając w szczególności na funkcjonowanie mózgu i rdzenia kręgowego. W MS, proces zapalny niszczy osłonkę ochronną (zwaną mieliną) 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 liczbę pobytów 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, czy nie mają rzutów choroby. Lek Extavia może zmniejszać liczbę 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 pacjent ma uczulenie** na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
  - **jeśli u pacjenta występuje obecnie ciężka depresja i (lub) myśli samobójcze** (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”),
  - **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby** (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, „Inne leki i Extavia” oraz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”).
- ▶ **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Extavia należy omówić to z lekarzem:

- **Jeśli u pacjenta występuje gammapatia monoklonalna.** Jest to **zaburzenie układu immunologicznego, 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 przesiąkania włośniczek). 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), lekarz prowadzący będzie starannie monitorować leczenie (patrz również „Inne leki i Extavia” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- **Jeśli u pacjenta występują poważne problemy z nerkami,** w trakcie leczenia lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek pacjenta.
- **Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna na lateks.** Nakładka na końcówkę ampułkostrzykawki zawiera pochodną lateksu naturalnego. Z tego względu nakładka ta może zawierać lateks naturalny.

**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, 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 u pacjenta występuje utrata 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 (kardiomiopatię), która była 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 (triglicerydy).
  - ▶ 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 następnie okresowo w czasie 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 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. 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.
- **Podczas leczenia lekiem Extavia mogą wystąpić problemy z nerkami, w tym bliznowacenie (stwardnienie kłębuszków nerkowych), powodujące gorsze ich funkcjonowanie.** Lekarz może zlecić badania sprawdzające czynność nerek pacjenta.
- **W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych.** Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Może się to zdarzyć po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Extavia. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badania krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.
- **Podczas leczenia może wystąpić blade lub żółte zabarwienie skóry lub ciemne zabarwienie moczu, czemu mogą towarzyszyć nietypowe zawroty głowy, zmęczenie lub duszność.** Mogą to być objawy rozpadu czerwonych krwinek. Taka sytuacja może wystąpić od kilku tygodni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lekiem Extavia. Lekarz może zlecić pacjentowi badania krwi. Należy poinformować lekarza o innych lekach przyjmowanych w tym samym czasie co Extavia.

### **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 zakażenie wokół miejsca wstrzyknięcia oraz przerwanie ciągłości skóry i uszkodzenie tkanki (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, takich jak zakażenie lub martwica, 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 i dzięki zmianie miejsc wstrzyknięcia. Więcej informacji na ten temat udzieli lekarz prowadzący lub pielęgniarka.

**Jeśli wystąpi przerwanie ciągłości skóry z towarzyszącym obrzękiem i wyciekami płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy:**

- ▶ **Przerwać wstrzyknięcia 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.

Dostępne są jednak pewne dane dotyczące młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, które sugerują, że bezpieczeństwo stosowania leku Extavia w tej grupie jest takie samo, jak u dorosłych. Leku Extavia nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ brak dostępnych informacji dla tej grupy wiekowej.

#### **Lek Extavia a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

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 wydalania 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 pićm**

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

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na karmione piersią noworodki i niemowlęta. Lek Extavia może być stosowany podczas karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie 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.

### **Lek Extavia zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Extavia**

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

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Zalecana dawka to 1 ml** przygotowanego roztworu leku Extavia (patrz Aneks „Jak samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia” w drugiej części tej ulotki) podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnym) **co drugi dzień** (raz na dwa dni). Odpowiada to dawce 250 mikrogramów (8,0 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 lub 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 punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz wskazówki w punkcie „Zmiana miejsc wstrzyknięć” w Aneksie z tyłu niniejszej ulotki.

### **Czas trwania leczenia**

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. Zaprzestanie stosowania leku Extavia nie powoduje ostrych objawów związanych z odstawieniem leku.

- ▶ W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

Lek Extavia może powodować ciężkie działania niepożądane. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

### **▶ 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 razie 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 częste występowanie 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.

► **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi:**

- jeśli u pacjenta występują niektóre lub wszystkie wymienione objawy: pienisty mocz, uczucie zmęczenia, obrzęk, zwłaszcza wokół kostek i opuchnięcie powiek oraz zwiększenie masy ciała, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

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 zaczerwienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, zakażenie, ból, nadwrażliwość, uszkodzenie tkanki (martwica). Patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w punkcie 2, aby uzyskać więcej informacji oraz wskazówki dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Można je ograniczyć stosując automatyczny wstrzykiwacz i zmieniając miejsce wstrzykiwania leku. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarki.

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

**Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone na podstawie raportów z badań klinicznych z zastosowaniem leku Extavia i badań po wprowadzeniu leku do obrotu.**

► **Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):**

- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- ból głowy,
- zaburzenia snu (bezsenność),
- ból brzucha,
- możliwe zwiększenie aktywności pewnego enzymu wątrobowego (transaminazy alaninowej, w skrócie ALT) (będzie to widoczne w badaniach krwi),
- wysypka,
- zaburzenia skóry,
- ból mięśni (mialgia),
- sztywność mięśni (hipertonie),
- bóle stawów,
- parcie na mocz,
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie, opuchnięcie, przebarwienie, zapalenie, ból, zakażenie, reakcje alergiczne (nadwrażliwość)),
- objawy grypopodobne, ból, gorączka, dreszcze, gromadzenie się płynu w ramieniu lub nodze (obrzęki obwodowe), brak/utrata siły (astenia).

► **Często (mogą dotyczyć mniej niż 1 osoby na 10):**

- obrzęk węzłów chłonnych (limfadenopatia),
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi (niedokrwistość),
- zaburzenia czynności tarczycy (jest wytwarzane za mało hormonu) (niedoczynność tarczycy),
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała,
- splątanie,
- przyspieszony rytm serca (tachykardia),
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- możliwe zwiększenie aktywności pewnego enzymu wątrobowego (transaminazy asparaginianowej, w skrócie AST) (będzie to widoczne w badaniach krwi),
- duszność
- zwiększenie stężenia czerwonożółtego barwnika (bilirubiny), który jest wytwarzany przez wątrobę (zostanie to wykazane w badaniach krwi),
- obrzęknięte i zwykle swędzące wykwity na skórze lub błonach śluzowych (pokrzywka),
- swędzenie (świąd),
- łysienie,
- zaburzenia miesiączkowania,
- obfite krwawienia z macicy, zwłaszcza pomiędzy miesiączkami,
- impotencja,
- przerwanie ciągłości skóry i uszkodzenie tkanki (martwica) w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”),
- ból w klatce piersiowej,
- złe samopoczucie ogólne.

► **Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 osoby na 100):**

- zmniejszenie liczby płytek krwi (ułatwiają krzepnięcie krwi) (małopłytkowość),
- zwiększenie stężenia niektórych tłuszczów we krwi (triglicerydy) (zostanie wykazane w badaniach krwi), patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”,
- próba samobójcza,
- nagłe zmiany nastroju,
- drgawki,
- zwiększenie we krwi aktywności swoistego enzymu wytwarzanego przez wątrobę (zostanie to wykazane w badaniach krwi),
- zapalenie wątroby,
- odbarwienie skóry,
- zaburzenia nerek, w tym bliznowacenie (stwardnienie kłębuszków nerkowych), które może pogarszać czynność nerek.

► **Rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 osoby na 1 000):**

- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwawienie, gorączka, skrajne osłabienie, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek,
- ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne),
- zaburzenia czynności tarczycy (zaburzenia czynności tarczycy), jest wytwarzane za dużo hormonu (nadczynność tarczycy),
- znaczne osłabienie apetytu prowadzące do utraty masy ciała (jadłowstręt),
- choroba mięśnia sercowego (kardiomiopatia),
- nagła duszność (skurcz oskrzeli),
- zapalenie trzustki, patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”,
- nieprawidłowa czynność wątroby (uszkodzenie wątroby, w tym zapalenie wątroby, niewydolność wątroby).

► **Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna),
- problemy z małymi naczyniami krwionośnymi, mogące wystąpić podczas stosowania takich leków jak Extavia (uogólniony zespół przesiąkania włóściczek),
- depresja, lęk,
- zawroty głowy,
- nieregularne, szybkie bicie serca lub kołatanie serca,
- zaczerwienienie twarzy i (lub) uderzenia gorąca na twarzy spowodowane rozszerzeniem naczyń krwionośnych (rozszerzenie naczyń),
- poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc (tętnicze nadciśnienie płucne). Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych podczas leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia produktem Extavia.
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- wysypka, zaczerwienienie skóry twarzy, ból stawów, gorączka, osłabienie i inne objawy, wywołane przyjmowaniem leku (toczeń rumieniowaty polekowy),
- zaburzenia miesiączkowania,
- poty.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Extavia**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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 lodówce (2°C - 8°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że zawiera jakiegokolwiek cząstki lub zmienił zabarwienie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Extavia

- Substancją czynną leku **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 (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b.
- Pozostałe składniki to
  - w proszku: mannitol i albuminę ludzką;
  - w rozpuszczalniku: sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań.

Nakładka na końcówkę ampułkostrzykawki zawiera pochodną lateksu naturalnego. Z tego względu nakładka ta może zawierać lateks naturalny.

### 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 fiolce.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym/bezbarwnym roztworem.

Rozpuszczalnik dla leku Extavia jest dostępny w 2,25 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.
- 14 fiolek interferonu beta-1b i 14 ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik.
- 15 fiolek interferonu beta-1b i 15 ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik.
- 14 fiolek interferonu beta-1b i 15 ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik.
  
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 (3x14) fiołki interferonu beta-1b i 42 (3x14) ampułkostrzykawki zawierające rozpuszczalnik.
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 45 (3x15) fiolek interferonu beta-1b i 45 (3x15) ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik.
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 (3x14) fiołki interferonu beta-1b i 45 (3x15) ampułkostrzykawek zawierających rozpuszczalnik.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

### Wytwórca

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**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

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200



**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Aneks: JAK SAMODZIELNIE WYKONYWAĆ WSTRZYKNIĘCIA**

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

### **CZEŚĆ I: INSTRUKCJA SZCZEGÓŁOWA**

Niniejsza instrukcja obejmuje następujące główne czynności:

- A) Uwagi ogólne**
- B) Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia**
- C) Sporządzanie i pobieranie roztworu do wstrzyknięcia, krok po kroku**
- D) Ręczne wykonywanie wstrzyknięcia (wykonanie wstrzyknięcia przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza ExtaviPro 30G; patrz instrukcja stosowania dołączona do automatycznego wstrzykiwacza)**

#### **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, niewidoczne i 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 ten lek nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, patrz punkt 5 tej ulotki „Jak przechowywać lek Extavia”).
- **Ważne wskazówki do zapamiętania**
  - Należy postępować konsekwentnie – ten lek należy używać zgodnie z opisem w punkcie 3 ulotki „Jak stosować lek Extavia”. Dawkę należy zawsze sprawdzić dwukrotnie.
  - Strzykawki i pojemnik na zużyte strzykawki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i 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. Ten lek należy wstrzyknąć w tkankę tłuszczową, położoną pomiędzy skórą i mięśniami (czyli podskórną, około 8 mm do 12 mm pod skórą). Najlepsze miejsca do wstrzyknięć stanowią okolice, w których skóra jest luźna i miękka, oraz miejsca oddalone od stawów, nerwów i kości, np. brzuch, ramię, udo lub pośladki.

#### **Ważne:**

Nakładka na końcówkę ampułkostrzykawki zawiera pochodną lateksu naturalnego. Z tego względu nakładka ta może zawierać lateks naturalny. Jeśli pacjent jest uczulony na lateks, powinien porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Extavia.

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 pielęgniarką 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 część 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 (patrz część III Aneksu). Ma to na celu zobrazowanie możliwego sposobu notowania miejsc i dat wykonania wstrzyknięć.

### **• Lek**

Potrzebne leki:

- 1 fiolka z lekiem Extavia (z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)
- 1 ampułkostrzykawka z rozpuszczalnikiem dla leku Extavia (roztwór chlorku sodu)

Do przygotowania i wstrzyknięcia leku należy użyć zestawu ExtaviPro 30G do podawania leku Extavia (dostarczany niezależnie od leku), który zawiera następujące elementy (oraz instrukcję użytkowania tego sprzętu):

- Nasadki na fiolkę stosowane podczas sporządzania leku
- Igły 30 G do wstrzyknięcia leku
- Waciki nasączone alkoholem

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

Igły 30 G, wchodzące w skład zestawu do podawania leku Extavia, można użyć do wstrzyknięcia ręcznego **LUB** wstrzyknięcia przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza ExtaviPro 30 G.

Do dezynfekcji skóry należy użyć odpowiedniego środka dezynfekującego zalecanego przez farmaceutę.

### C) Sporządzanie i pobieranie roztworu do wstrzyknięcia, krok po kroku



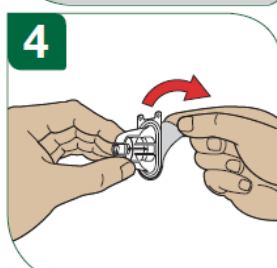
1 - Przed przystąpieniem do tego zadania dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.



2 - Zdjąć kapsel z fiolki z lekiem Extavia. Najlepiej zrobić to kciukiem, a nie paznokciem, ponieważ paznokieć może się złamać. Postawić fiolkę na stole.

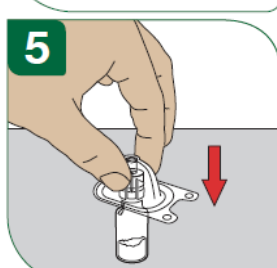


3 - Przetrzeć górną część fiolki wacikiem nasączonym alkoholem, przesuwając wacik tylko w jednym kierunku. Pozostawić wacik na szczycie fiolki.



4 – Oderwać i usunąć folię zabezpieczającą z opakowania na nasadkę fiolki.

**Nie wyjmować nasadki fiolki z opakowania.**

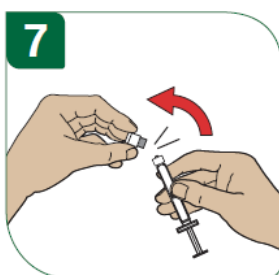


5 – Zdjąć wacik przykrywający górę fiolki.

Manewrując nasadką fiolki należy trzymać ją przez opakowanie. Połączyć nasadkę z fiolką, wciskając nasadkę w otwór fiolki, aż wsunie się i zaciśnie wokół szczytu fiolki.

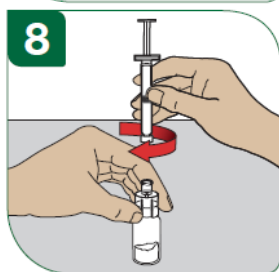


6 – Trzymając bezpiecznie za brzegi opakowania na nasadkę, zdjąć je i wyrzucić, **upewniając się, że nasadka fiolki pozostaje na fiolce.**



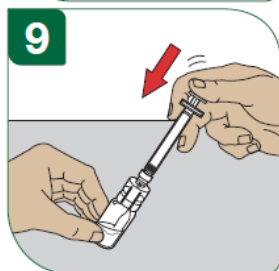
7 - Wyjąć ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem z opakowania. Zdjąć nakładkę na końcówkę strzykawki i wyrzucić.

**Uwaga:** Zachować ostrożność, aby nie dotknąć odsłoniętego końca strzykawki. Nie wciskać tłoka.



8 - Trzymając bezpiecznie fiolkę z nasadką wkręcić strzykawkę w nasadkę fiolki.

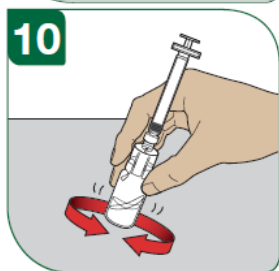
Tak powstaje zestaw strzykawka-fiolka.



9 - Trzymać zestaw strzykawka-fiolka, przechylając go pod niewielkim kątem. Naciskać powoli tłok strzykawki, w taki sposób, aby płyn spływał po wewnętrznej ścianie fiolki.

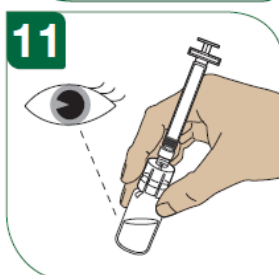
Wprowadzić **cały** rozpuszczalnik do fiolki.

**Uwaga:** Nie potrząsać fiolką, ponieważ może to spowodować nadmierne wytwarzanie piany.



10 - Uchwycić fiolkę kciukiem i palcami. Delikatnie obracać zestawem strzykawka-fiolka, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

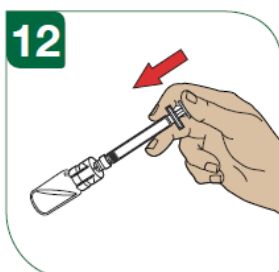
**Uwaga:** Nie wstrząsać fiolki.



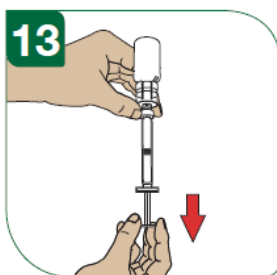
11 - Dokładnie obejrzeć roztwór. Powinien być przezroczysty i nie zawierać cząstek.

**Uwaga:** Jeśli roztwór jest odbarwiony lub zawiera cząstki, należy wyrzucić zestaw i rozpocząć procedurę od początku, używając nowej strzykawki i nowej fiolki z opakowania.

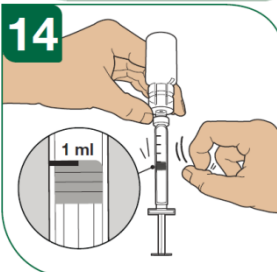
Jeśli widać nadmiar piany – co może wystąpić w razie wstrząsania lub zbyt gwałtownego wirowania fiolki – należy odstawić fiolkę, aż piana opadnie.



12 – Przed przystąpieniem do dalszych czynności upewnić się, że tłok jest do końca wciśnięty, ponieważ mógł się przesunąć.

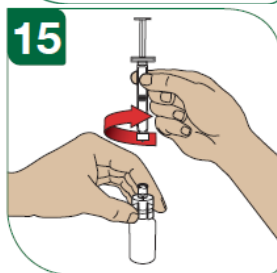


13 - Obrócić zestaw strzykawka-fiolka fiolką ku górze. Powoli odciągnąć tłok, aby pobrać cały roztwór do strzykawki.

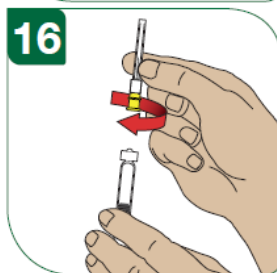


14 - Usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza, delikatnie pukając w strzykawkę. Przesunąć tłok do znacznika 1 ml (lub do objętości określonej przez lekarza).

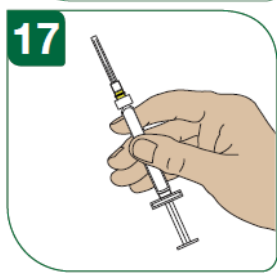
**Uwaga:** Może zająć konieczność kilkakrotnego poruszenia tłokiem w górę i w dół, aby upewnić się, że pęcherzyki powietrza został usunięte, a w strzykawce znajduje się 1 ml roztworu



15 - Odkręcić strzykawkę, pozostawiając nasadkę na fiolce. Wyrzucić fiolkę z niewykorzystanym roztworem do pojemnika na odpady.



16 - Wyjąć igłę z opakowania i wkręcić mocno na końcówkę strzykawki.



17 - Pozostawić nakładkę igły na igle. Teraz można wykonać ręcznie wstrzyknięcie lub użyć automatycznego wstrzykiwacza ExtaviPro 30G do podania produktu leczniczego Extavia.

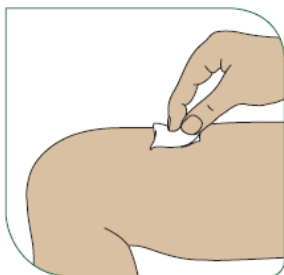
### **Przechowywanie po sporządzeniu**

Jeśli z jakiegoś powodu natychmiastowe wstrzyknięcie leku Extavia nie będzie możliwe, można przygotowany roztwór w strzykawce przechowywać w lodówce przez maksymalnie 3 godziny przed użyciem. Nie zamrażać roztworu i nie odkładać wstrzyknięcia na dłużej niż 3 godziny.

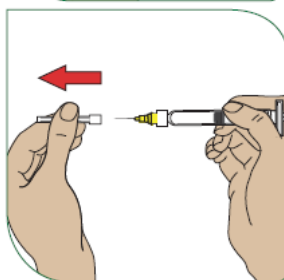
**Jeśli upłynie więcej niż 3 godziny, wyrzucić lek i przygotować nową dawkę do wstrzyknięcia.** Przed podaniem ogrzać strzykawkę lub fiolkę w dłoniach, aby uniknąć bólu.

**D) Ręczne wykonywanie wstrzyknięcia (wykonanie wstrzyknięcia przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza ExtaviPro 30G; patrz instrukcja stosowania dołączona do automatycznego wstrzykiwacza)**

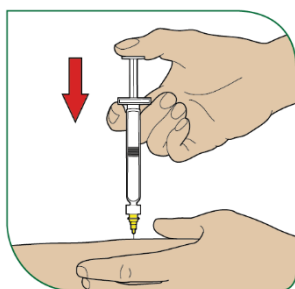
1 - Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz punkt „Wybór miejsca wstrzyknięcia” i diagramy na końcu tej ulotki), zanotować je w dokumentacji leczenia.



2 - Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Odczekać do wyschnięcia skóry. Wyrzucić wacik.



3 - Zdjąć nasadkę z igły, pociągając nasadkę, a nie odkręcając.



4 - Jeśli to możliwe, delikatnie sfałdować skórę wokół odkażonego miejsca wstrzyknięcia (aby ją nieznacznie unieść).

5 - Wbić igłę prosto w skórę (pod kątem 90°) szybkim, zdecydowanym ruchem, trzymając strzykawkę podobnie jak ołówek lub rzutkę.

6 - Wstrzyknąć lek (powoli i jednostajnie wciskając tłok, aż strzykawka opróżni się całkowicie).

7 - Wyrzucić strzykawkę do pojemnika na odpady.

## 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 umożliwi wygojenie się każdej okolicy przed wykonaniem kolejnego wstrzyknięcia.

<b>Cykl rotacyjny 1:</b>	Górna lewa część każdej okolicy
<b>Cykl rotacyjny 2:</b>	Dolna prawa część każdej okolicy
<b>Cykl rotacyjny 3:</b>	Środkowa lewa część każdej okolicy
<b>Cykl rotacyjny 4:</b>	Górna prawa część każdej okolicy
<b>Cykl rotacyjny 5:</b>	Dolna lewa część każdej okolicy
<b>Cykl rotacyjny 6:</b>	Środkowa prawa część każdej okolicy

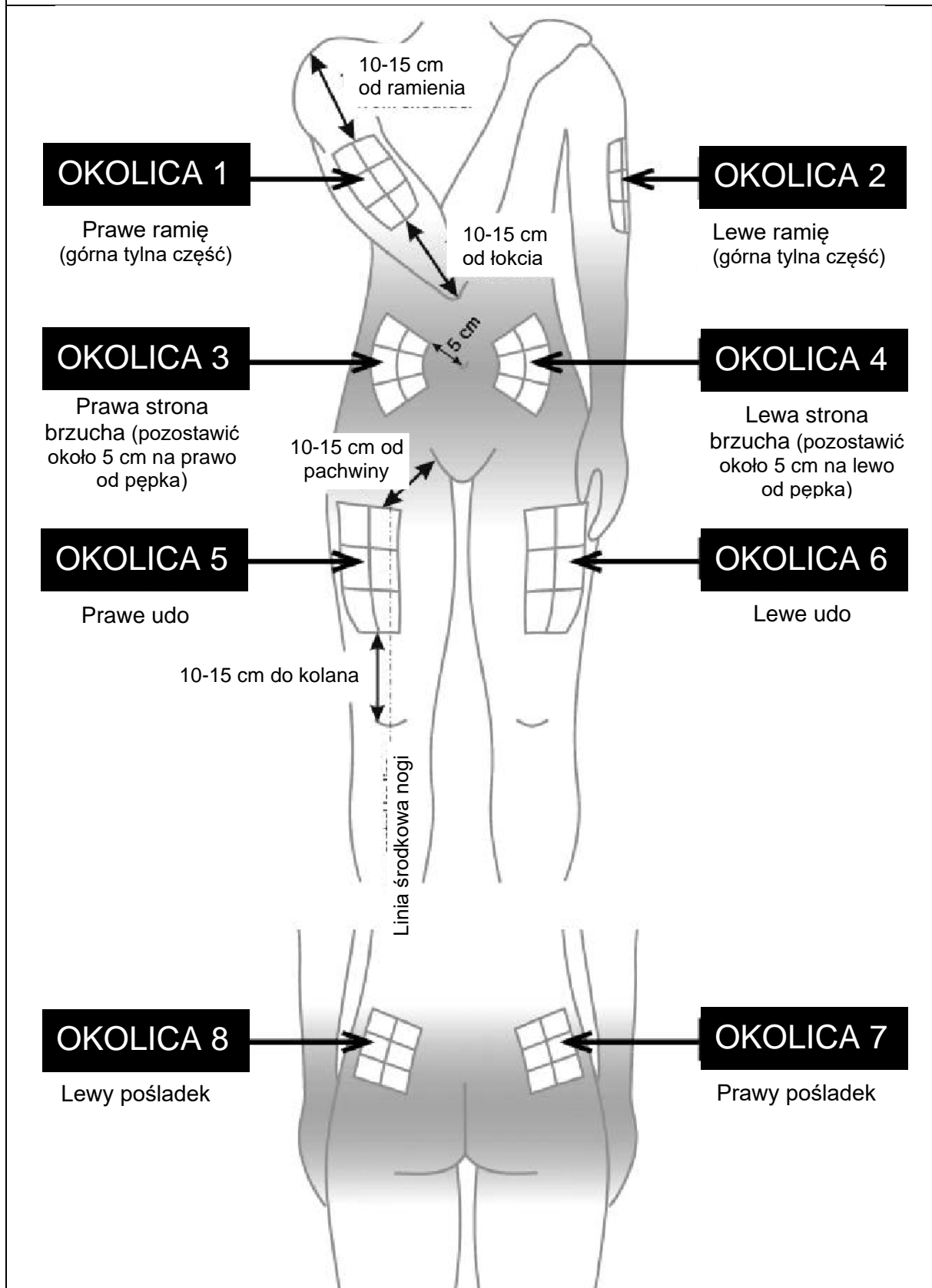


### **CZĘŚĆ III: Zapis leczenia lekiem EXTAVIA**

#### **Instrukcja zapisywania miejsc wstrzyknięć 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 wstrzyknięć 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 grid pattern. Handwritten dates and measurement labels are provided for each site:

- Right arm:** 04/12 (upper arm, 10-15 cm from shoulder), 20/12 (lower arm, 10-15 cm from elbow).
- Left arm:** 06/12 (upper arm).
- Right side of abdomen:** 08/12 (5 cm from midline).
- Left side of abdomen:** 10/12 (5 cm from midline).
- Right thigh:** 12/12 (10-15 cm from groin).
- Left thigh:** 14/12 (10-15 cm from groin).
- Left buttock:** 18/12 (10-15 cm from knee).
- Right buttock:** 16/12 (10-15 cm from knee).

Additional labels include "Linia środkowa nogi" (midline of the leg) and "10-15 cm do kolana" (10-15 cm to the knee).