

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Extavia 250 mikrogramov/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Extavia obsahuje 300 mikrogramov (9,6 milióna IU) rekombinantného interferónu beta-1b v jednej injekčnej liekovke\*.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) rekombinantného interferónu beta-1b.

\* vyrábané génovým inžinierstvom z kmeňa *Escherichia coli*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok – bielej až sivobielej farby.

Rozpúšťadlo – číry/bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Extavia je indikovaná na liečbu:

- pacientov s jednou demyelinizačnou príhodou s aktívnym zápalovým procesom, ak to je dostatočne závažné na oprávnenie liečby s intravenóznymi kortikosteroidmi, pokiaľ boli vylúčené alternatívne diagnózy, a ak sa zistí, že u nich existuje vysoké riziko vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex (pozri časť 5.1).
- pacientov s relaps-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy s dvoma alebo viacerými relapsami v posledných dvoch rokoch.
- pacientov so sekundárne progresívnou formou roztrúsenej sklerózy, u aktívneho ochorenia, prejavujúceho sa relapsami.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Extaviou sa má zahájiť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

#### Dávkovanie

##### Dospelí a dospievajúci vo veku 12-17 rokov

Odporúčaná dávka Extavie je 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) v 1 ml rekonštituovaného roztoku (pozri časť 6.6) aplikovaná subkutánne každý druhý deň.

Na začiatku liečby sa vo všeobecnosti odporúča titrácia dávky.

Pacienti majú začať s dávkou 62,5 mikrogramov (0,25 ml) subkutánne každý druhý deň a pomaly zvyšovať na dávku 250 mikrogramov (1,0 ml) každý druhý deň (pozri Tabuľku A). Ak sa vyskytnú akékoľvek významné nežiaduce reakcie, doba titrácie sa môže upraviť. Aby sa dosiahla adekvátna účinnosť, musí sa dosiahnuť dávka 250 mikrogramov (1,0 ml) každý druhý deň.

**Tabuľka A Rozvrh titrácie dávky\***

Deň liečby	Dávka	Objem
1, 3, 5	62,5 mikrogramu	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramov	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramu	0,75 ml
≥19	250 mikrogramov	1,0 ml

\*Ak sa vyskytnú akékoľvek významné nežiaduce reakcie, doba titrácie sa môže upraviť.

Optimálna dávka nebola presne určená.

V súčasnej dobe nie je známe, ako dlho sa má pacient liečiť. U pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou existujú až päťročné údaje a pre pacientov so sekundárne progresívnou roztrúsenou sklerózou až trojročné údaje o sledovaní za kontrolovaných klinických podmienok. Účinnosť na relaps-remitujúcu roztrúsenú sklerózu sa preukázala pre liečbu počas prvých dvoch rokov. Dostupné údaje pre ďalšie tri roky sú v súlade s pretrvávajúcou účinnosťou liečby Extaviou počas celého časového obdobia.

U pacientov s jednou klinickou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu bola účinnosť preukázaná počas obdobia troch rokov.

Liečba sa neodporúča u pacientov s relaps - remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy, ktorí mali počas predchádzajúcich 2 rokov menej ako 2 relapsy alebo u pacientov so sekundárne progresívnou formou roztrúsenej sklerózy, ktorých ochorenie nebolo v posledných dvoch rokoch aktívne.

Ak pacient neodpovedá na liečbu, napr. sa objaví stála progresia v Expanded Disability Status Scale (EDSS) počas 6 mesiacov alebo napriek terapii Extaviou je potrebná liečba najmenej 3 cyklami adrenokortikotropného hormónu (ACTH) alebo kortikoidov počas roka, liečbu Extaviou treba prerušiť.

#### Pediatrická populácia

U detí a dospelých neboli vykonané žiadne formálne klinické štúdie ani farmakokinetické štúdie. Avšak obmedzené publikované údaje naznačujú, že bezpečnostný profil u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov, ktorí dostávali 8,0 milióna IU Extavie subkutánne každý druhý deň, je podobný ako u dospelých. K dispozícii nie sú žiadne údaje o používaní Extavie u detí vo veku do 12 rokov, preto sa Extavia u tejto skupiny pacientov nemá používať.

#### Spôsob podávania

Rekonštituovaný roztok sa má podávať subkutánne každý druhý deň.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na prirodzený alebo rekombinantný interferón beta, ľudský albumín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so súčasnou závažnou depresiou a/alebo so samovražednými myšlienkami (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Poruchy imunitného systému

Podanie cytokínov pacientom s už existujúcou monoklonálnou gamapatiou bolo spojené s rozvojom systémového syndrómu zvýšenej permeability kapilár s príznakmi podobnými šoku a s fatálnym koncom.

### Gastrointestinálne poruchy

V priebehu liečby Extaviou sa pozorovali prípady pankreatitídy, často spojené s hypertriglyceridémiou.

### Poruchy nervového systému

Extavia sa musí podávať opatrne pacientom s predchádzajúcimi alebo súčasnými depresívnymi poruchami, najmä tým, u ktorých sa už vyskytli samovražedné myšlienky (pozri časť 4.3). O depresii a samovražedných myšlienkach je známe, že sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie pacientov s roztrúsenou sklerózou a v súvislosti s používaním interferónov. Pacienti liečení Extaviou sa musia upozorniť aby okamžite hlásili akékoľvek príznaky depresie a/alebo samovražedné myšlienky svojmu ošetrojúcemu lekárovi. Pacientov, u ktorých sa depresia prejaví, je počas liečby Extaviou nutné starostlivo sledovať a zodpovedajúco liečiť. Musí sa zvážiť ukončenie liečby Extaviou (pozri taktiež časti 4.3 a 4.8).

Extavia sa má podávať opatrne pacientom so záchvatmi kŕčov v anamnéze, pacientom liečeným antiepileptikami a najmä pacientom s epilepsiou, ktorá nie je antiepileptikami adekvátne kontrolovaná (pozri časti 4.5 a 4.8).

Tento liek obsahuje ľudský albumín, a preto predstavuje potenciálne riziko prenosu vírusových ochorení. Teoretické riziko prenosu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (CJD) nemožno vylúčiť.

### Laboratórne testy

U pacientov s tyreoidálnou dysfunkciou v anamnéze, alebo ak je to klinicky indikované, sa odporúčajú pravidelné tyreoidálne funkčné testy.

Okrem laboratórnych testov, ktoré sa obvykle vyžadujú na sledovanie pacientov s roztrúsenou sklerózou, sa pred začatím liečby Extaviou a následne v pravidelných intervaloch počas liečby a v prípade absencie klinických príznakov aj po jej skončení odporúča vyšetrenie úplného krvného obrazu a diferenciálneho počtu bielych krviniek, počtu trombocytov a rozbor krvi vrátane pečenej testov (napríklad aspartátaminotransferáza, sérová glutamátalacetátaminotransferáza (SGOT), alanínaminotransferáza, sérová glutamátpyruvátaminotransferáza (SGPT) a gama-glutamyltransferáza).

Pacienti s anémiou, trombocytopéniou alebo leukopéniou (samostatne alebo v kombinácii) môžu vyžadovať dôkladnejšie sledovanie úplného krvného obrazu, diferenciálneho počtu a počtu trombocytov. Pacientov, u ktorých sa rozvinie neutropénia, treba dôkladne sledovať s ohľadom na výskyt horúčky alebo infekcie. Boli hlásené prípady trombocytopénie s veľkým poklesom počtu krvných doštičiek.

## Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas klinického skúšania sa u pacientov liečených Extaviou veľmi často vyskytlo asymptomatické zvýšenie sérových transamináz, vo väčšine prípadov mierne a prechodné. Podobne ako pri iných interferónoch beta sa u pacientov liečených Extaviou zaznamenali prípady závažného poškodenia pečene vrátane zlyhania pečene. Najzávažnejšie prípady sa často vyskytovali u pacientov vystavených ďalším liečivám alebo látkam, o ktorých sa vie, že sú spojené s hepatotoxicitou alebo v prípade komorbídnych zdravotných stavov (napr. metastázujúce maligne ochorenie, ťažká infekcia a sepsa, abúzus alkoholu).

Pacienti sa musia sledovať kvôli znakom pečeneového poškodenia. Výskyt zvýšených sérových transamináz je dôvodom k starostlivému sledovaniu a vyšetrovaniu. Ak je zvýšenie hladín signifikantné alebo ak je spojené sklinickými príznakmi ako je žltáčka, musí sa zväžiť vysadenie Extavie. Ak nie sú klinické dôkazy poškodenia pečene, možno po úprave hladín pečeneových enzýmov zväžiť obnovenie terapie pri riadnom priebežnom sledovaní pečeneových funkcií.

## Trombotická mikroangiopatia (TMA) a hemolytická anémia (HA)

Pri liekoch obsahujúcich interferón beta boli hlásené prípady trombotickej mikroangiopatie, prejavujúce sa ako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) alebo hemolyticko-uremický syndróm (HUS), vrátane smrteľných prípadov. K prvým klinickým príznakom patrí trombocytopenia, novovzniknutá hypertenzia, horúčka, príznaky súvisiace s centrálnym nervovým systémom (napr. zmätenosť, paréza) a porušená funkcia obličiek. Laboratórne nálezy naznačujúce TMA zahŕňajú znížený počet trombocytov, zvýšenú koncentráciu laktátdehydrogenázy (LDH) v sére v dôsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentáciu erytrocytov) v krvnom nátere. Ďalej boli pri liekoch obsahujúcich interferón beta hlásené prípady HA, ktorá nie je spojená s TMA, vrátane imunitnej HA. Hlásené boli život ohrozujúce a smrteľné prípady. Prípady TMA a/alebo HA boli hlásené v rôznych časových bodoch počas liečby a môžu sa vyskytnúť niekoľko týždňov až niekoľko rokov po zahájení liečby interferómom beta. Pri objavení sa klinických príznakov TMA a/alebo HA a podozrení na súvislosť s Extaviou sa preto odporúča ďalšie testovanie počtu trombocytov, sérovej LDH, krvných náterov a funkcie obličiek. Ak sa diagnostikuje TMA, je potrebná bezodkladná liečba (v prípade TMA so zvážením výmeny plazmy) a odporúča sa okamžité ukončenie liečby Extaviou.

## Poruchy obličiek a močových ciest

Pri podávaní interferónu beta pacientom so závažným zlyhaním činnosti obličiek treba postupovať opatrne a zväžiť dôkladné sledovanie.

### Nefrotický syndróm

Počas liečby interferónmi beta boli hlásené udalosti nefrotického syndrómu s rôznymi druhmi základnej nefropatie vrátane kolabujúcej fokálne segmentovej glomerulosklerózy (FSGS), ochorenia s minimálnymi zmenami (MCD), membránovoproliferatívnej glomerulonefritídy (MPGN) a membránovej glomerulopatie (MGN). Udalosti sa zaznamenali v rôznom čase počas liečby a môžu sa vyskytnúť po niekoľkých rokoch liečby interferómom beta. Odporúča sa pravidelné monitorovanie včasných príznakov a prejavov, napr. edému, proteinúrie a poruchy funkcie obličiek, najmä u pacientov s vyšším rizikom choroby obličiek. Potrebná je okamžitá liečba nefrotického syndrómu a má sa zväžiť ukončenie liečby Extaviou.

## Poruchy srdca

Extavia sa tiež musí používať opatrne u pacientov s srdcovými poruchami. U pacientov so závažným ochorením srdca, ako je napríklad kongestívne zlyhanie srdca, ochorenie koronárnych artérií alebo arytmia, sa musí sledovať zhoršenie jeho stavu, najmä na začiatku liečby Extaviou.

Aj keď Extavia nemá žiadne známe priame toxické účinky na srdce, príznaky podobné chrípke spojené s používaním beta interferónov môžu byť pre pacientov so závažným ochorením srdca zaťažujúce. Počas postmarketingového obdobia u pacientov so závažným ochorením srdca v anamnéze boli na začiatku liečby Extaviou hlásené veľmi zriedkavé prípady prechodného zhoršenia ochorenia srdca.

Zaznamenali sa prípady kardiomyopatie. Pri jej výskyte a ak je podozrenie na súvislosť s Extaviou, liečba sa musí prerušiť.

### Hypersenzitívne reakcie

Môžu sa objaviť ťažké hypersenzitívne reakcie (závažné akútne stavy ako bronchospazmus, anafylaxia a urtikária). Ak sú tieto reakcie závažné, liečba Extaviou sa musí prerušiť a musia sa zahájiť potrebné liečebné opatrenia.

### Reakcie v mieste podania injekcie

U pacientov liečených Extaviou sa zaznamenali reakcie v mieste podania injekcie, vrátane infekcie a nekrózy v mieste podania injekcie (pozri časť 4.8). Nekróza v mieste podania injekcie môže byť rozsiahla a zahŕňať svalovú fasciu i tukové tkanivo a výsledkom potom môžu byť jazvy. Niekedy je nutná excízia nekrotického tkaniva, menej často i kožná transplantácia a hojenie môže trvať až 6 mesiacov.

Pacienta treba poučiť, že ak zaznamená akékoľvek porušenie kože, ktoré môže byť spojené s opuchom alebo drenážou tekutiny z miesta podania injekcie, musí pred ďalšou injekciou Extavie konzultovať nález so svojím lekárom.

Ak má pacient početné lézie, liečba Extaviou sa musí prerušiť, až kým nedôjde k ich zhojeniu. Keď nie je nekróza príliš rozsiahla, pacient s ojedinelými poškodeniami môže v liečbe pokračovať, pretože u niektorých pacientov došlo ku zhojeniu nekróz v mieste podania injekcie i počas pokračujúcej liečby Extaviou.

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku infekcie a nekrózy v mieste podania injekcie, je nutné pacienta poučiť o tom, ako:

- použiť aseptickú techniku pri podaní injekcie
- striedať miesta podania injekcie pri podaní každej dávky

Výskyt reakcií v mieste podania injekcie sa môže znížiť pomocou autoinjektora. V pivotnej štúdií pacientov s jednou klinickou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu sa u väčšiny pacientov používal autoinjektor. Reakcie a nekrózy v mieste podania injekcie sa pozorovali menej často v tejto štúdií než v iných pivotných štúdiách.

Proces aplikácie injekcií samotným pacientom je treba pravidelne kontrolovať, najmä vtedy, ak vznikne reakcia v mieste podania injekcie.

### Imunogenicitá

Podobne ako u všetkých terapeutických proteínov, existuje možnosť imunogenicity. V kontrolovaných klinických štúdiách sa každé 3 mesiace zhromažďovali vzorky séra na účely sledovania rozvoja protilátok na Extaviu.

V rôznych kontrolovaných klinických štúdiách došlo u 23 % až 41 % pacientov ku vzniku sérovej neutralizačnej aktivity proti interferónu beta-1b potvrdenej nálezom minimálne dvoch po sebe idúcich pozitívnych titrov. U 43 % až 55 % týchto pacientov došlo počas nasledujúceho pozorovacieho obdobia v príslušnej štúdií ku zmene na trvalý stav bez prítomnosti protilátok (založené na dvoch po sebe idúcich negatívnych titroch).

Rozvoj neutralizačnej aktivity je spojený so znížením klinickej účinnosti len s ohľadom na aktivitu relapsov. Niektoré analýzy naznačujú, že tento účinok môže byť výraznejší u pacientov s vyššou hladinou titra neutralizačnej aktivity.

V štúdiu u pacientov s jednou klinickou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu sa pozorovala neutralizačná aktivita meraná každých 6 mesiacov najmenej raz u 32 % (89) pacientov okamžite liečených Extaviou. Z týchto pacientov sa podľa posledného dostupného hodnotenia u 60 % (53) obnovil negatívny stav počas obdobia 5 rokov. Počas tohto obdobia sa rozvoj neutralizačnej aktivity spájal s významným zvýšením nových aktívnych lézií a objemu T2 lézií pri zobrazení prostredníctvom magnetickej rezonancie. Avšak nezдало sa, že je to spojené so znížením klinickej účinnosti (s ohľadom na čas do vzniku klinicky jednoznačnej roztrúsenej sklerózy [CDMS], čas do progresie potvrdenej EDSS a výskyt relapsov).

S rozvojom neutralizačnej aktivity neboli spojené žiadne nové nežiaduce účinky.

*In vitro* bola dokázaná krížová reakcia Extavie s prirodzeným interferénom beta. Toto testovanie však neprebehlo *in vivo* a jeho klinický význam je neistý.

O pacientoch, u ktorých sa rozvinula neutralizačná aktivita a ktorí ukončili liečbu Extaviou je málo údajov, a tieto údaje sú nepreukázateľné.

Rozhodnutie, či pokračovať v liečbe alebo ju prerušiť má byť založené skôr na klinickej aktivite ochorenia ako na stave neutralizačnej aktivity.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Osoby s hypersenzitivitou na latex

Snímateľný uzáver hrotu naplnenej injekčnej striekačky Extavie obsahuje derivát prírodného latexu. Hoci sa v uzávere nezistil žiadny prírodný latex, bezpečné použitie naplnenej injekčnej striekačky Extavie sa neskúmalo u osôb s hypersenzitivitou na latex, preto existuje možné riziko hypersenzitívnych reakcií, ktoré sa nedajú úplne vylúčiť.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinok podávania 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) Extavie každý druhý deň pacientom s roztrúsenou sklerózou na ich liekový metabolizmus je neznámy. Kortikosteroidy alebo liečba ACTH počas relapsov v priebehu až 28 dní boli pacientmi liečenými Extaviou dobre tolerované.

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností u pacientov s roztrúsenou sklerózou liečených Extaviou a imunomodulanciami inými ako kortikosteroidy alebo ACTH, sa tento spôsob liečby neodporúča.

Interferóny znižujú u ľudí i zvierat aktivitu enzýmov závislých od pečeneového cytochrómu P450. Opatrne sa má Extavia podávať v kombinácii s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index a ich klírens je silno závislý od systému pečeneového cytochrómu P450, napr. antiepileptiká. Veľká opatrnosť je potrebná aj pri akejkoľvek súčasnej liečbe, ktorá ovplyvňuje hematopoetický systém.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Veľké množstvo údajov (viac ako 1 000 výsledkov gravidít) z tehotenských registrov interferónu beta, národných registrov a postmarketingových skúseností nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrodených anomálií po expozícii pred počatím alebo expozícii počas prvého trimestra gravidity.

Trvanie expozície počas prvého trimestra je však neurčité, pretože údaje sa získavali, keď bolo používanie interferónu beta počas gravidity kontraindikované a liečba sa pravdepodobne prerušila, keď sa zistila a/alebo potvrdila gravidita. Skúsenosti s expozíciou počas druhého a tretieho trimestra sú veľmi obmedzené.

Na základe údajov u zvierat (pozri časť 5.3) je možné zvýšené riziko spontánneho potratu. Riziko spontánnych potratov u gravidných žien po expozícii interferónu beta nemožno primerane vyhodnotiť prostredníctvom údajov dostupných v súčasnosti, ale tieto údaje zatiaľ nenaznačujú žiadne zvýšené riziko.

Ak je to z klinického pohľadu potrebné, použitie Extavie počas gravidity sa môže zväziť.

### Dojčenie

Obmedzené dostupné informácie o prestupe interferónu beta-1b do materského mlieka, spolu s chemickými/fyziologickými vlastnosťami interferónu beta naznačujú, že hladiny interferónu beta-1b vylučované do ľudského mlieka sú zanedbateľné. Nepredpokladajú sa žiadne škodlivé účinky na dojčeného novorodenca/dojča.

Extavia sa môže používať v období dojčenia.

### Fertilita

Nevykonalo sa žiadne sledovanie fertility (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nežiaduce udalosti súvisiace s centrálnym nervovým systémom spojené s používaním Extavie by mohli u vnímavých pacientov ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Na začiatku liečby sú nežiaduce účinky časté ale zvyčajne sa s pokračujúcou liečbou zmierňujú. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami je komplex príznakov podobných chrípke (horúčka, zimnica, bolesť kĺbov, nevoľnosť, potenie, bolesť hlavy, bolesť svalov), ktorý je spôsobený najmä farmakologickými účinkami lieku, a reakcie v mieste podania injekcie. Po podaní Extavie sa často vyskytujú reakcie v mieste podania injekcie. S liečbou Extaviou 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) boli významne spojené príznaky ako začervenanie, opuch, zmena farby, zápal, bolesť, hypersenzitivita, infekcia, nekróza a nešpecifické reakcie.

Medzi najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie patrí trombotická mikroangiopatia (TMA) a hemolytická anémia (HA).



Na začiatku liečby sa vo všeobecnosti odporúča titrácia dávky, aby sa zvýšila znášanlivosť Extavie (pozri časť 4.2). Príznaky podobné chrípke sa môžu potlačiť aj podávaním nesteroidových protizápalových liekov. Výskyt reakcií v mieste podania injekcie sa môže znížiť pomocou autoinjektora.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce zoznamy nežiaducich udalostí sú založené na hláseniach z klinických skúšaní a zo sledovania použitia Extavie po uvedení na trh (veľmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ , zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ , veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$ ). Na opis určitej reakcie, jej synonymum a súvisiacich stavov sa používa najvhodnejší termín podľa MedDRA.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek (ADR) sú založené na hláseniach z klinických skúšaní a identifikované počas sledovania po uvedení na trh (frekvencie – ak sú známe – vyrátané zo zlúčených údajov z klinických skúšaní)**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Frekvencia neznáma
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Znížený počet lymfocytov ( $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , znížený počet leukocytov ( $< 3\ 000/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , znížený celkový počet neutrofylov ( $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup>	Lymfadenopatia, anémia	Trombocytopénia	Trombotická mikroangiopatia <sup>d</sup> vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury/hemolyticko-uremického syndrómu <sup>b</sup>	Hemolytická anémia <sup>a/d</sup>
<b>Poruchy imunitného systému</b>				Anafylaktické reakcie	Syndróm presakovani a kapilár pri existujúcej monoklonálnej gamapatii <sup>a</sup>
<b>Poruchy endokrinného systému</b>		Hypotyreóza		Hypertyreóza, poruchy funkcie štítnej žľazy	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti	Zvýšenie triacylglycerolov v krvi	Anorexia <sup>a</sup>	
<b>Psychické poruchy</b>		Stav zmätenosti	Pokus o samovraždu (pozri aj časť 4.4), emočná labilita		Depresia, úzkosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy, nespavosť		Kŕče		Závrat
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Tachykardia		Kardiomyopatia <sup>a</sup>	Palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>		Hypertenzia			Vazodilatácia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Dyspnoe		Bronchospazmus <sup>a</sup>	Pľúcna arteriálna hypertenzia <sup>c</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Bolesť brucha			Pankreatitída	Nauzea, vracanie, hnačka

<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Zvýšená hladina alanín-aminotransferázy (ALT >5 násobok základnej hodnoty) <sup>e</sup>	Zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy (AST >5 násobok základnej hodnoty) <sup>e</sup> , zvýšenie bilirubínu v krvi	Zvýšenie gamaglutamyl-transferázy, hepatitída	Poškodenie pečene, zlyhanie pečene <sup>a</sup>	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Vyrážka, kožné poruchy	Urtikária, pruritus, alopecia	Zmena farby kože		
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Myalgia, hypertónia, artralgia				Lupus erythematosus vyvolaný liekom
<b>Poruch obličiek a močových ciest</b>	Urgentné močenie		Nefrotický syndróm, glomeruloskleróza (pozri časť 4.4) ) <sup>a, b</sup>		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		Menorágia, impotencia, metrorágia			Menštruačné poruchy
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Reakcia v mieste podania injekcie (rôzne druhy <sup>f</sup> ), príznaky podobné chrípke (komplex <sup>g</sup> ), bolesť, horúčka, zimnica, periférny edém, asténia	Nekróza v mieste podania injekcie, bolesť na hrudi, nevoľnosť			Potenie

<sup>a</sup> ADR zistené len po uvedení lieku na trh.

<sup>b</sup> Skupinový údaj pre lieky obsahujúce interferón beta (pozri časť 4.4).

<sup>c</sup> Označenie triedy pre lieky obsahujúce interferón je uvedené ďalej pod nadpisom Pľúcna arteriálna hypertenzia.

<sup>d</sup> Hlásené boli život ohrozujúce a/alebo smrteľné prípady.

<sup>e</sup> Laboratórne abnormality

<sup>f</sup> 'Reakcia v mieste podania injekcie (rôzne druhy) zahŕňa všetky nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytnú v mieste podania injekcie (okrem nekrózy v mieste podanie injekcie), napr. nasledujúce pojmy: atrofia v mieste podania injekcie, edém v mieste podanie injekcie, krvácanie v mieste podania injekcie, hypersenzitívita v mieste podania injekcie, infekcia v mieste podania injekcie, zápal v mieste podania injekcie, hmotnosť v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie a reakcia v mieste podania injekcie.

<sup>g</sup> 'Komplex príznakov podobných chrípke' označuje príznaky chrípky a/alebo kombináciu aspoň dvoch nežiaducich udalostí z horúčky, triašky, myalgie, nevoľnosti, potenia.

### Pľúcna arteriálna hypertenzia

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón beta boli hlásené prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch až do niekoľkých rokov po začatí liečby interferónom beta.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Interferón beta-1b sa podával dospelým pacientom s karcinómom v individuálnych dávkach až 5 500 mikrogramov (176 miliónov IU) intravenózne, trikrát týždenne bez závažných nežiaducich účinkov zhoršujúcich vitálne funkcie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, interferóny, ATC kód: L03AB08

Interferóny patria do skupiny cytokínov, čo sú prirodzene sa vyskytujúce proteíny. Interferóny majú molekulovú hmotnosť od 15 000 do 21 000 daltonov. Sú známe tri veľké skupiny interferónov: alfa, beta a gama. Interferón alfa, interferón beta a interferón gama majú prekrývajúcu sa a napriek tomu odlišnú biologickú účinnosť. Účinnosť interferónu beta-1b je druhovo špecifická a preto najviac relevantných farmakologických informácií, týkajúcich sa interferónu beta-1b, sa získalo zo štúdií na kultúrach ľudských buniek alebo štúdií *in vivo* u ľudí.

#### Mechanizmus účinku

Interferón beta-1b má antivírusovú i imunoregulačnú aktivitu. Mechanizmus účinku interferónu beta-1b u roztrúsenej sklerózy doposiaľ nie je presne známy. Isté však je, že vlastnosti interferónu beta-1b modifikujúce biologickú odpoveď sú sprostredkované jeho interakciou so špecifickými bunkovými receptormi nachádzajúcimi sa na povrchu ľudských buniek. Väzba interferónu beta-1b na tieto receptory indukuje expresiu množstva génových produktov, ktoré sú považované za mediátory biologického účinku interferónu beta-1b. Mnoho týchto produktov sa zistilo v sére a v bunkových frakciách krvi odobratej pacientom liečeným interferónom beta-1b. Interferón beta-1b znižuje väzbovú afinitu a zvyšuje internalizáciu a degradáciu receptorov interferónu gama. Interferón beta-1b tiež zosilňuje supresorovú aktivitu mononukleárných buniek v periférnej krvi.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Nevykonávali sa zvláštne sledovania týkajúce sa vplyvu Extavie na kardiovaskulárny systém, respiračný systém a funkciu endokrinných orgánov.

#### Relaps-remitujúca roztrúsená skleróza (RR-MS)

Vykonala sa jedna kontrolovaná klinická štúdia s Extaviou u pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, ktorí boli schopní chodiť sami bez pomoci (začiatkové EDSS 0 – 5,5). U pacientov dostávajúcich Extaviu došlo ku zníženiu frekvencie (o 30 %) a závažnosti klinických relapsov a v počte hospitalizácií vzťahujúcich sa na ochorenie. Navyše sa predĺžil interval bez relapsov. Nie je dôkaz o účinku Extavie na trvanie relapsov alebo na príznaky medzi dvoma relapsami, a nepozoroval sa významný účinok na progresiu ochorenia u relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy.

### Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (SP-MS)

Vykonali sa dve kontrolované klinické štúdie s Extaviou u 1 657 pacientov so sekundárne progresívnou formou roztrúsenej sklerózy (úvodné EDSS 3 – 6,5, t.j. pacienti boli schopní chodiť). Neštudovali sa pacienti s miernym ochorením a pacienti, ktorí neboli schopní chodiť. Tieto dve štúdie priniesli nekonzistentné výsledky pre koncový ukazovateľ – stanovenie času nástupu potvrdenej progresie, predstavovaný dobou oneskorenia progresie invalidity:

Prvá z týchto dvoch štúdií demonštrovala u pacientov, ktorí sa liečili Extaviou, štatisticky významné oddialenie progresie invalidity (Hazard Ratio = 0,69, 95 % interval spoľahlivosti (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , čo zodpovedá 31 % redukcii rizika Extaviou) a oddialenie progresie k ťažkej invalidite, kedy sa pacienti stávajú závislí od invalidného kresla (Hazard Ratio = 0,61, 95 % interval spoľahlivosti (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , čo zodpovedá 39 % redukcii rizika Extaviou). Tento účinok pokračoval počas celého obdobia sledovania až do 33 mesiacov. Liečebný efekt sa pozoroval na všetkých úrovniach hodnotených schopností a bol nezávislý od aktivity relapsov.

V druhej štúdií, ktorá hodnotila liečbu Extaviou pri sekundárne progresívnej roztrúsenej skleróze sa nepozorovalo žiadne časové oneskorenie progresie postihnutia. To je dôkazom toho, že pacienti zahrnutí do tejto štúdie mali celkovo menej aktívne ochorenie než pacienti v prvej štúdií sekundárne progresívnej roztrúsenej sklerózy.

V retrospektívnych meta-analýzách vrátane údajov z oboch štúdií sa zistil štatisticky významný celkový liečebný účinok ( $p=0,0076$ ; 8,0 miliónov IU Extavie oproti všetkým pacientom dostávajúcim placebo).

Retrospektívne analýzy v podskupinách ukázali, že liečebný efekt na progresiu postihnutia je najpravdepodobnejší u pacientov s aktívnym ochorením pred začiatkom liečby (Hazard Ratio = 0,72, 95 % interval spoľahlivosti (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , čo zodpovedá 28 % redukcii rizika Extaviou u pacientov s relapsami alebo s vyjadrenou EDSS progresiou, 8,0 miliónov IU Extavie oproti všetkým pacientom dostávajúcim placebo). Z týchto retrospektívnych analýz podskupín je zrejmé, že relapsy ako aj vyjadrená progresia EDSS (EDSS >1 bod alebo >0,5 bodu pre EDSS >=6 v predošlých dvoch rokoch) môžu pomôcť identifikovať pacientov s aktívnym ochorením.

V oboch štúdiách došlo k zníženiu (30 %) frekvencie klinických relapsov u pacientov so sekundárne progresívnou roztrúsenou sklerózou, ktorí dostávali Extaviu. Nie je dôkaz o tom, že by Extavia mala efekt na trvanie relapsov.

### Jedna klinická príhoda naznačujúca roztrúsenú sklerózu

Vykonala sa jedna kontrolovaná klinická štúdia s Extaviou u pacientov s jednou klinickou príhodou a výsledkami zobrazenia pomocou magnetickej rezonancie (MRI) naznačujúcimi roztrúsenú sklerózu (najmenej dve klinicky latentné lézie na T2-váženom NMR). Zahrnutí boli pacienti s monofokálnym alebo multifokálnym prepuknutím ochorenia (t. j. pacienti s klinickým dôkazom jednej lézie centrálneho nervového systému v prípade monofokálneho prepuknutia resp. aspoň dvoch lézií centrálneho nervového systému v prípade multifokálneho prepuknutia). Muselo sa vylúčiť akékoľvek ochorenie iné ako roztrúsená skleróza, ktoré by mohlo lepšie vysvetliť znaky a príznaky u pacienta. Táto štúdia pozostávala z dvoch fáz, fázy kontrolovanej placebom, po ktorej nasledovala vopred naplánovaná fáza následného sledovania. Fáza kontrolovaná placebom trvala buď 2 roky, alebo dovtedy, kým sa u pacienta vyvinula klinicky jednoznačná roztrúsená skleróza (CDMS), podľa toho, čo nastalo skôr. Po fáze kontrolovanej placebom pacienti vstúpili do vopred naplánovanej fázy ďalšieho sledovania s Extaviou, aby sa vyhodnotili účinky okamžitého začatia liečby Extaviou oproti neskorému, pri čom sa porovnali pacienti pôvodne randomizovaní do skupiny Extavie („skupina okamžitej liečby“) alebo placebo („skupina neskoršej liečby“). Údaj o pôvodne pridelení liečbe zostal pre pacientov a skúšajúcich lekárov zaslepený.

Vo fáze kontrolovanej placebom Extavia spomalila postup ochorenia od prvej klinickej príhody po klinicky jednoznačnú roztrúsenú sklerózu (CDMS) štatisticky a klinicky významným spôsobom, čo zodpovedalo zníženiu rizika o 47 % (miera rizika = 0,53, interval spoľahlivosti 95 % (0,39, 0,73),  $p < 0,0001$ ). Počas dvojročného trvania štúdie sa CDMS vyskytla u 45 % pacientov v skupine s placebom v porovnaní s 28 % pacientov v skupine s Extaviou (Kaplan-Meierove odhady). Extavia predĺžila čas do vzniku CDMS o 363 dní, od 255 dní v skupine s placebom po 618 dní v skupine s Extaviou (na základe 25. percentilov). Tento účinok liečby bol nesporný ešte po ďalšom roku následného sledovania, keď sa riziko znížilo o 41 % (miera rizika = 0,59, 95 % interval spoľahlivosti (0,42, 0,83),  $p = 0,0011$ ). Počas troch rokov trvania štúdie sa CDMS vyskytla u 51 % pacientov v skupine neskorej liečby v porovnaní s 37 % v skupine okamžitej liečby (odhady podľa Kaplan-Meiera). Pretrvávanie účinku liečby sa pozorovalo napriek tomu, že väčšina pacientov zo skupiny placebo sa liečila Extaviou v treťom roku štúdie.

Robustnosť liečebného účinku bola preukázaná aj oneskorením progresie roztrúsenej sklerózy na základe McDonaldovho kritéria. Po dvoch rokoch bolo riziko v skupine placebo 85 % a v skupine Extavie 69 % (miera rizika = 0,57, interval spoľahlivosti 95 % (0,46, 0,71),  $p < 0,00001$ ).

Po 3 rokoch vopred naplánovaná predbežná analýza ukázala progresiu EDSS (potvrdené zvýšenie EDSS väčšie alebo rovné 1,0 v porovnaní s východiskovou hodnotou), ku ktorej došlo u 24 % pacientov v skupine neskorej liečby v porovnaní so 16 % v skupine okamžitej liečby [miera rizika = 0,6, 95 % interval spoľahlivosti (0,39, 0,92),  $p = 0,022$ ]. Nie je preukázaná prospešnosť vzhľadom na potvrdenú progresiu postihnutia u väčšiny pacientov, ktorí dostali „okamžitú“ liečbu. Následné sledovanie pacientov pokračuje, aby sa získali ďalšie údaje. Nepozorovalo sa zlepšenie kvality života, ktoré by sa dalo pripísať Extavii (stanovené prostredníctvom FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

Analýzy podskupín na základe základných faktorov preukázali významný účinok vo všetkých hodnotených podskupinách. Signifikantný účinok sa dosiahol aj u pacientov s menej roztrúseným a menej aktívnym ochorením v čase prvej príhody. Riziko progresie na CDMS v priebehu dvoch rokov bolo u pacientov s monofokálnym prepuknutím pre placebo 47 % a pre Extaviu 24 %, bez zvýraznenia s gadolíniom (Gd) bolo 41 % a 20 %, s menej ako 9 léziami T2 39 % a 18 %. Ďalšie analýzy podskupiny indikovali vysoké riziko progresie na CDMS v priebehu 2 rokov u monofokálnych pacientov s najmenej 9 léziami T2 (55 % riziko pre placebo, 26 % pre Extaviu) alebo so zvýraznením pomocou Gd (63 % oproti 33 %). U multifokálnych pacientov bolo riziko vzniku CDMS nezávislé od nálezov NMR pri základnej hodnote, čo indikovalo vysoké riziko pre vznik CDMS z dôvodu roztrúsenej ochorenia podloženého klinickými nálezmi. Avšak dlhodobý vplyv včasnej liečby Extaviou je neznámy aj v týchto vysoko rizikových podskupinách, pretože táto štúdia bola určená skôr na vyhodnotenie času do vzniku CDMS, než dlhodobého rozvoja ochorenia. Okrem toho, zatiaľ nie je k dispozícii žiadna všeobecne uznávaná definícia vysoko rizikového pacienta, hoci opatrnejší prístup má akceptovať najmenej deväť T2 hyperintenzívnych lézií na úvodnom snímku a najmenej jednu novú T2 léziu alebo jednu novú, gadolíniom zvýraznenú léziu na kontrolnom snímku, urobenom aspoň 1 mesiac po úvodnom snímku. V každom prípade, liečba sa má zväziť iba pre pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikoví.

Liečba Extaviou bola dobre znášaná v štúdiu u pacientov s jednou klinickou príhodou, čo naznačuje vysoká miera dokončenia štúdie (92,8 % v skupine s Extaviou). Aby sa zvýšila znášanlivosť Extavie v štúdiu pacientov s prvou klinickou príhodou, na začiatku liečby sa použila titrácia dávky a podávali sa nesteroidové protizápalové lieky. Väčšina pacientov v štúdiu navyše používala autoinjektor.

#### RR-MS, SP-MS a jedna klinická príhoda naznačujúca MS

Vo všetkých štúdiách roztrúsenej sklerózy Extavia bola účinná v znížení aktivity ochorenia (akútny zápal v centrálnom nervovom systéme a trvalé poškodenie tkaniva) meraním zobrazením pomocou magnetickej rezonancie (NMR). Vzťah aktivity ochorenia roztrúsenou sklerózou hodnotenej pomocou NMR a klinickým nálezom nie je ešte v súčasnosti úplne pochopený.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny Extavie sa sledovali u pacientov a dobrovoľníkov pomocou biologickej skúšky, ktorá nebola úplne špecifická. Maximálne sérové hladiny asi 40 IU/ml boli namerané za 1-8 hodín po subkutánnej injekcii 500 mikrogramov (16,0 miliónov IU) interferónu beta-1b. Z rôznych štúdií sa stanovila priemerná hodnota klírensu nie viac ako  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  a polčas dispozičnej fázy zo séra nie viac ako 5 hodín.

Podávanie injekcií Extavie každý druhý deň nevedie ku zvýšeniu sérovej hladiny a farmakokinetika sa pravdepodobne počas liečby nemení.

Absolútna biologická dostupnosť subkutánne podaného interferónu beta-1b je približne 50 %.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity sa nevykonali. Pretože hľadavce nereagujú na ľudský interferón beta, štúdie s opakovaným podávaním sa vykonali na opiciach rodu makak. Pozorovala sa prechodná hypertermia, výrazné zvýšenie počtu lymfocytov a výrazný pokles trombocytov a segmentovaných neutrofilov.

Dlhodobé štúdie sa nevykonali. Reprodukčné štúdie vykonávané na opiciach rodu makak dokázali maternálnu toxicitu a zvýšenie výskytu potratov, vyúsťujúcu do prenatálnej mortality. U prežívajúcich zvierat sa nepozorovali žiadne malformácie.

Sledovanie fertility sa nevykonalo. Nepozoroval sa vplyv na estrálny cyklus u opíc. Skúsenosti s ostatnými interferónmi poukazujú na možnosť zhoršenia fertility samcov i samíc.

V jedinej štúdií na genotoxicitu (Amesov test) sa žiadny mutagénny efekt nepozoroval. Štúdie karcinogenity sa nevykonali. Test na transformáciu buniek in vitro nepreukázal žiadne príznaky karcinogénneho potenciálu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Prášok

Ľudský albumín  
Manitol (E421)

#### Rozpúšťadlo

Chlorid sodný  
Voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem dodávaného rozpúšťadla, ktoré je uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii sa odporúča použiť liek ihneď. Stabilita po rekonštitúcii sa však preukázala počas 3 hodín pri 2°C - 8°C.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Prášok

3 ml injekčná liekovka (číre sklo typu I) so zátkou z butylkaučuku (typ I) a hliníkovou obrubou, ktorá obsahuje 300 mikrogramov (9,6 miliónov IU) prášku (rekombinantného interferónu beta-1b).

### Rozpúšťadlo

2,25-ml kalibrovaná naplnená injekčná striekačka (s vyznačením dávok: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) (sklo typu I) s 1,2 ml rozpúšťadla.

### Veľkosti balení

- Balenie obsahujúce 5 injekčných liekoviek s práškom a 5 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
- Balenie obsahujúce 14 injekčných liekoviek s práškom a 14 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
- Balenie obsahujúce 15 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
- Balenie obsahujúce 14 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
  
- Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 (3x14) injekčných liekoviek s práškom a 42 (3x14) naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
- Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 45 (3x15) injekčných liekoviek s práškom a 45 (3x15) naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
- Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 (3x14) injekčných liekoviek s práškom a 45 (3x15) naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Uzáver hrotu naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát prírodného latexu. Preto uzáver hrotu môže obsahovať prírodný latex, s ktorým nemajú manipulovať osoby s hypersenzitívnosťou na túto látku.

### Rekonštitúcia

Na rekonštitúciu prášku sa má použiť dodaná naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom s ihlou alebo adaptérom na injekčnú liekovku na injikovanie 1,2 ml rozpúšťadla (injekčný roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 %)) do injekčnej liekovky s Extaviou. Prášok sa má kompletne rozpustiť bez trepania. Po rekonštitúcii sa má odobrať 1,0 ml roztoku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky na podanie 250 mikrogramov Extavie.

### Kontrola pred použitím

Rekonštituovaný liek sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Rekonštituovaný liek je bezfarebný až žltkastý a mierne opalizujúci až opalizujúci.

Liek sa musí zlikvidovať pred použitím, ak je sfarbený alebo obsahuje mechanické nečistoty.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/454/008-014

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. máj 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. máj 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Viedeň  
Rakúsko

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberg  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky. Cyklus PSUR Extavie je prispôbený referenčnému lieku Betaferonu, pokiaľ sa neurčí inak.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Extavia 250 mikrogramov/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
interferón beta-1b

#### 2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 300 mikrogramov (9,6 miliónov IU) interferónu beta-1b.  
1 ml obsahuje po rekonštitúcii 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) interferónu beta-1b.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok: ľudský albumín, manitol.

Rozpúšťadlo: chlorid sodný, voda na injekciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

5 injekčných liekoviek s práškom a 5 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

14 injekčných liekoviek s práškom a 14 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

15 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

14 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na podkožné použitie po rekonštitúcii s 1,2 ml rozpúšťadla.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rekonštitúcii sa odporúča použiť liek ihneď. Stabilita po rekonštitúcii sa preukázala počas 3 hodín pri 2°C - 8°C.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/454/008	15 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/010	5 injekčných liekoviek s práškom a 5 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/011	14 injekčných liekoviek s práškom a 14 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/013	14 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Extavia

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Extavia 250 mikrogramov/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
interferón beta-1b

#### 2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 300 mikrogramov (9,6 miliónov IU) interferónu beta-1b.  
1 ml obsahuje po rekonštitúcii 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) interferónu beta-1b.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok: ľudský albumín, manitol.

Rozpúšťadlo: chlorid sodný, voda na injekciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Spoločné balenie na 3 mesiace: 42 (3 balenia po 14) injekčných liekoviek s práškom a 42 (3 balenia po 14) naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

Spoločné balenie na 3 mesiace: 45 (3 balenia po 15) injekčných liekoviek s práškom a 45 (3 balenia po 15) naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

Spoločné balenie na 3 mesiace: 42 (3 balenia po 14) injekčných liekoviek s práškom a 45 (3 balenia po 15) naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na podkožné použitie po rekonštitúcii s 1,2 ml rozpúšťadla.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rekonštitúcii sa odporúča použiť liek ihneď. Stabilita po rekonštitúcii sa preukázala počas 3 hodín pri 2°C - 8°C.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/454/009	Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 45 injekčných liekoviek s práškom a 45 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/012	Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 injekčných liekoviek s práškom a 42 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/014	Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 injekčných liekoviek s práškom a 45 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Extavia

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### PRECHODNÁ ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOX)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Extavia 250 mikrogramov/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
interferón beta-1b

#### 2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 300 mikrogramov (9,6 miliónov IU) interferónu beta-1b.  
1 ml obsahuje po rekonštitúcii 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) interferónu beta-1b.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok: ľudský albumín, manitol.

Rozpúšťadlo: chlorid sodný, voda na injekciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

14 injekčných liekoviek s práškom a 14 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.  
Súčasť spoločného balenia na 3 mesiace. Samostatne nepredajné.

15 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.  
Súčasť spoločného balenia na 3 mesiace. Samostatne nepredajné.

14 injekčných liekoviek s práškom a 15 naplnených injekčných striekačiek s 1,2 ml rozpúšťadla.  
Súčasť spoločného balenia na 3 mesiace. Samostatne nepredajné.

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na podkožné použitie po rekonštitúcii s 1,2 ml rozpúšťadla.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rekonštitúcii sa odporúča použiť liek ihneď. Stabilita po rekonštitúcii sa preukázala počas 3 hodín pri 2°C - 8°C.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/454/009	Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 45 injekčných liekoviek s práškom a 45 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/012	Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 injekčných liekoviek s práškom a 42 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
EU/1/08/454/014	Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 injekčných liekoviek s práškom a 45 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Extavia

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Extavia 250 mikrogramov/ml prášok na injekčný roztok  
interferón beta-1b  
Na podkožné použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rekonštitúcii sa odporúča použiť liek ihneď. Stabilita po rekonštitúcii sa preukázala počas 3 hodín pri 2°C - 8°C.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) v ml po rekonštitúcii.

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rozpúšťadlo na rekonštitúciu Extavie  
1,2 ml roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKOVANÉJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo na Extaviu  
Na podkožné použitie po rekonštitúcii.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

1,2 ml roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml

**6. INÉ**

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



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Extavia 250 mikrogramov/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok interferón beta-1b

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Extavia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Extaviu
3. Ako používať Extaviu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Extaviu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie  
Príloha – postup samopodania injekcie

#### **1. Čo je Extavia a na čo sa používa**

##### **Čo je Extavia**

Extavia je druh lieku známy ako interferón, používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy. Interferóny sú bielkoviny vytvárané organizmom, ktoré pomáhajú bojovať proti útokom na imunitný systém, ako sú vírusové infekcie.

##### **Ako Extavia účinkuje**

**Roztrúsená skleróza (MS)** je dlhodobý stav, ktorý postihuje centrálny nervový systém (CNS), predovšetkým funkciu mozgu a miechy. Pri MS zápal poškodzuje ochrannú pošvu (nazývanú myelínová) okolo nervov CNS a zabraňuje správnej činnosti nervov. Toto sa volá demyelinizácia.

Presná príčina MS nie je známa. Nezvyčajná reakcia imunitného systému tela pravdepodobne hrá dôležitú úlohu v procese, ktorý poškodzuje CNS.

**Poškodenie CNS** sa môže prejaviť v priebehu záchvatu MS (relaps). Môže to spôsobiť dočasné postihnutie, ako sú ťažkosti pri chôdzi. Príznaky môžu vymiznúť úplne alebo čiastočne.

Dokázalo sa, že interferón beta-1b mení odpoveď imunitného systému a pomáha znížiť aktivitu ochorenia.

##### **Ako Extavia pomáha potláčať vaše ochorenie**

**Jednorazová klinická udalosť naznačujúca vysoké riziko vývinu roztrúsenej sklerózy:** Dokázalo sa, že Extavia oddiaľuje postup k definitívnej roztrúsenej skleróze.

**Relaps-remitujúca roztrúsená skleróza:** Ľudia s relaps-remitujúcou MS majú príležitostné záchvaty alebo relapsy, počas ktorých sa zreteľne zhoršujú príznaky. Dokázalo sa, že Extavia znižuje počet záchvatov a zmierňuje ich závažnosť. Znižuje počet hospitalizácií z dôvodu ochorenia a predlžuje čas bez relapsov.

**Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza:** V niektorých prípadoch ľudia s relaps-remitujúcou MS zaznamenajú, že ich príznaky sú častejšie a vyvíjajú sa do inej formy MS nazývanej sekundárne progresívna MS. S týmto ochorením ľudia pociťujú zvýšené poškodenie bez ohľadu na to, či majú alebo nemajú relapsy. Extavia môže znižovať počet a závažnosť záchvatov a spomaľovať postup postihnutia.

### Na čo sa Extavia používa

#### Extavia sa používa u pacientov

- ▶ u ktorých sa prvýkrát objavili príznaky naznačujúce vysoké riziko vzniku roztrúsenej sklerózy. Váš lekár pred začatím liečby vylúči akékoľvek iné príčiny, ktorými by sa mohli vysvetliť tieto príznaky.
- ▶ ktorí majú relaps-remitujúcu roztrúsenú sklerózu s najmenej dvoma relapsami za posledné dva roky.
- ▶ ktorí majú sekundárne progresívnu roztrúsenú sklerózu s aktívnym ochorením doloženú relapsami.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Extaviu

### Nepoužívajte Extaviu

- **ak ste alergický** na prirodzený alebo rekombinantný interferón beta, ľudský albumín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  - **ak máte v súčasnosti závažnú depresiu a/alebo samovražedné myšlienky** (pozrite „Upozornenia a opatrenia“ a časť 4. „Možné vedľajšie účinky“).
  - **ak máte závažné ochorenie pečene** (pozrite „Upozornenia a opatrenia“, „Iné lieky a Extavia“ a časť 4. „Možné vedľajšie účinky“).
- ▶ **Povedzte svojmu lekárovi**, ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Extaviu, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte monoklonálnu gamapatiu.** Je to **porucha imunitného systému, pri ktorej sa v krvi nachádza abnormálna bielkovina.** Ak používate lieky, ako je Extavia, môžu sa objaviť problémy s postihnutím drobných krvných ciev (kapilár) (systémový syndróm presakovania kapilárnej steny). Môže to viesť k šoku (kolapsu), dokonca aj smrteľnému.
- **Ak ste mali depresiu alebo ste depresívny alebo ste v minulosti mali samovražedné myšlienky.** Váš lekár vás počas liečby bude dôkladne sledovať. Ak vaša depresia a/alebo samovražedné myšlienky sú závažné, Extaviu vám nepredpíše (pozrite tiež „Nepoužívajte Extaviu“).
- **Ak ste niekedy mali záchvaty krčv alebo ak užívate lieky na liečbu epilepsie** (antiepileptiká), váš lekár bude potom pozorne sledovať vašu liečbu (pozrite tiež „Iné lieky a Extavia“ a časť 4. „Možné vedľajšie účinky“).
- **Ak máte závažné problémy s obličkami,** váš lekár môže počas liečby sledovať funkciu vašich obličiek.
- **Ak ste niekedy mali alergickú reakciu na latex.** Uzáver hrotu naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát prírodného latexu. Preto uzáver hrotu môže obsahovať prírodný latex.

Počas používania Extavie musí váš lekár vedieť aj nasledovné:

- **Či máte príznaky, ako je svrbenie po celom tele, opuch tváre a/alebo jazyka alebo náhlu dýchavičnosť.** Toto môžu byť príznaky závažnej alergickej reakcie, ktorá sa môže stať život ohrozujúcou.
- **Či sa cítite zjavne smutnejší alebo bezradnejší ako pred liečbou Extaviou alebo ak sa u vás objavia samovražedné myšlienky.** Ak sa počas používania Extavie objaví depresia, možno budete potrebovať špeciálnu liečbu a váš lekár vás bude dôkladne sledovať a môže tiež zvážiť ukončenie liečby. Ak máte závažnú depresiu a/alebo samovražedné myšlienky, nebudete liečený Extaviou (pozrite tiež „Nepoužívajte Extaviu“).
- **Či ste spozorovali neobvyklé podliatiny, nadmerné krvácanie po poranení alebo či sa vám zdá, že máte príliš často infekcie.** Toto môžu byť príznaky poklesu počtu krviniek alebo počtu krvných doštičiek vo vašej krvi (bunky, ktoré napomáhajú zrážavosť krvi). Možno budete potrebovať osobitný lekársky dohľad.
- **Či sa u vás vyskytla strata chuti do jedla, únava, pocit nevoľnosti (nauzea), opakované vracanie a najmä či si všimnete rozsiahle svrbenie, zožltnutie kože alebo očných bielok alebo ľahko sa tvoriace podliatiny.** Tieto príznaky môžu naznačovať problémy s vašou pečeňou. Počas klinických štúdií sa u pacientov liečených Extaviou objavili zmeny hodnôt pečeňových funkcií. U pacientov používajúcich Extaviu sa, tak ako pri iných interferónoch beta, zriedkavo hlásilo závažné poškodenie pečene, vrátane prípadov zlyhania pečene. Najťažšie boli hlásené u pacientov užívajúcich iné lieky alebo ktorí trpeli ochoreniami, ktoré môžu postihnúť pečeň (napr. závislosť od alkoholu, závažná infekcia).
- **Či máte príznaky ako nepravidelný srdcový rytmus, opuchy napr. členkov alebo nôh alebo dýchavičnosť.** Môže to naznačovať ochorenie srdcového svalu (kardiomyopatia), ktoré sa hlásilo u pacientov používajúcich Extaviu.
- **Či zaznamenáte bolesť vo svojom bruchu, ktorá vyžaruje do chrbta a/alebo pociťujete nevoľnosť alebo máte horúčku.** Môže to naznačovať zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), ktorý sa hlásil pri používaní Extavie. Toto sa často spája so zvýšením určitých krvných tukov (triacylglyceroly).
  - ▶ **Ukončíte používanie Extavie a okamžite to oznámte** svojmu lekárovi, ak sa vám stane niečo z vyššie uvedeného.

## Iné okolnosti, ktoré je potrebné vziať do úvahy pri používaní Extavie:

- **Budete sa musieť podrobiť krvným testom** na stanovenie počtu krviniek, biochemickému rozboru krvi a stanoveniu pečeňových enzýmov. Uskutočnia sa **pred začiatkom liečby Extaviou, pravidelne po začatí liečby Extaviou a potom občas počas liečby**, dokonca aj vtedy, ak nemáte konkrétne príznaky. Tieto krvné testy sa uskutočnia navyše okrem testov, ktoré sa robia normálne na sledovanie vašej MS.
- **Ak máte ochorenie srdca, príznaky podobné chrípke, ktoré sa často objavujú na začiatku liečby, môžu byť pre vás stresujúce.** Extavia sa musí používať s opatrnosťou a váš lekár bude sledovať prípadné zhoršenie stavu vášho srdca, najmä na začiatku liečby. Samotná Extavia srdce priamo neovplyvňuje.
- **Funkciu štítnej žľazy vám budú vyšetrovať** pravidelne, alebo kedykoľvek to bude váš lekár považovať za potrebné z iných dôvodov.
- **Extavia obsahuje ľudský albumín, a preto prináša možné riziko prenosu vírusových ochorení.** Riziko prenosu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (CJD) nemožno vylúčiť.
- **Počas liečby Extaviou vaše telo môže tvoriť látky nazývané neutralizujúce protilátky,** ktoré môžu reagovať s Extaviou. Dosiaľ nie je zjavné, či tieto neutralizujúce protilátky znižujú účinnosť liečby. Neutralizujúce protilátky sa netvoria u všetkých pacientov. V súčasnosti nemožno predvídať, ktorí pacienti patria do tejto skupiny.
- **Počas liečby Extaviou sa môžu vyskytnúť problémy s obličkami, ktoré môžu zhoršiť funkciu obličiek, vrátane zjazvenia obličiek (glomeruloskleróza).** Váš lekár vám možno urobí testy na vyšetrenie funkcie obličiek.
- **Počas liečby sa v malých krvných cievach môžu tvoriť krvné zrazeniny.** Tieto krvné zrazeniny môžu poškodiť obličky. Môže k tomu dôjsť niekoľko týždňov až niekoľko rokov od začiatku liečby Extaviou. Lekár vám pravdepodobne bude chcieť kontrolovať krvný tlak, krv (počet krvných doštičiek) a funkciu obličiek.
- **Počas liečby sa môže vyskytnúť zblednutie alebo zožltnutie pokožky alebo tmavo sfarbený moč, ktoré môžu byť sprevádzané neobvyklými závratmi, únavou alebo dýchavičnosťou.** Môžu to byť príznaky rozpadu červených krviniek. Môže sa to stať niekoľko týždňov až niekoľko rokov po začatí liečby Extaviou. Váš lekár možno vykoná krvné testy. Informujte svojho lekára o ďalších liekoch, ktoré užívate súčasne s Extaviou.

## Reakcie v mieste vpichu:

**Počas liečby Extaviou pravdepodobne zaznamenáte reakcie v mieste vpichu.** Príznaky zahŕňajú sčervenanie, opuch, zmenu farby kože, zápal, bolesť a precitlivosť. Menej často sa hlásili infekcia v mieste vpichu a rozpad kože a poškodenie tkaniva (nekróza). Reakcie v mieste vpichu sú zvyčajne časom menej časté.

Porušenie kože a tkaniva v mieste vpichu môžu vyústiť do tvorby jaziev. Ak je to závažné, lekár bude musieť odstrániť cudziu hmotu a odumreté tkanivo (excízia a vyčistenie rany) a menej často je potrebná kožná transplantácia, pričom hojenie môže trvať až 6 mesiacov.

## Na zníženie rizika vzniku reakcií v mieste vpichu, ako sú infekcia alebo nekróza, musíte:

- použiť sterilnú (aseptickú) techniku podania injekcie,
- striedať miesta vpichu pri podaní každej injekcie (pozrite Prílohu: Postup samopodania injekcie).

Reakcie v mieste vpichu sa môžu prejavovať menej často, ak používate ako pomôcku autoinjektor a striedate miesta vpichu. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám o tom môžu povedať viac.

**Ak zaznamenáte akékoľvek porušenie kože spojené s opuchom alebo unikaním tekutiny z miesta vpichu:**

- ▶ **Ukončíte podávanie injekcií Extavia a poraďte sa so svojím lekárom.**
- ▶ **Ak máte iba jedno bolestivé miesto vpichu (lézia) a poškodenie tkaniva (nekróza) nie je priveľmi rozsiahle, môžete pokračovať v používaní Extavia.**
- ▶ **Ak máte viac ako jedno bolestivé miesto vpichu (viacnásobné lézie), musíte ukončiť používanie Extavia až do vyliečenia vašej kože.**

**Váš lekár bude pravidelne kontrolovať spôsob, akým si sami podávate injekciu, najmä ak ste mali reakcie v mieste vpichu.**

### **Deti a dospelí**

U detí a dospelých sa nevykonali žiadne formálne klinické štúdie.

K dispozícii sú však určité údaje u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov, ktoré naznačujú, že bezpečnosť Extavia v tejto skupine je rovnaká ako u dospelých. Extavia sa nemá používať u detí vo veku do 12 rokov, pretože u tejto vekovej skupiny nie sú k dispozícii žiadne informácie.

### **Iné lieky a Extavia**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nevykonali sa žiadne formálne štúdie interakcií, ktoré by zistili, či Extavia ovplyvňuje iné lieky alebo či je nimi ovplyvnená.

Používanie Extavia s inými liekmi, ktoré menia reakciu imunitného systému, sa neodporúča s výnimkou protizápalových liekov nazývaných kortikosteroidy alebo adrenokortikotropný hormón (ACTH).

Extavia sa musí používať s opatrnosťou s:

- **liekmi, ktoré potrebujú určitý pečeňový enzýmový systém** (známy ako systém cytochrómu P450) na ich odstránenie z tela, napr. lieky používané na liečbu epilepsie (napr. fenytoín).
- **liekmi, ktoré ovplyvňujú tvorbu krví.**

### **Extavia a jedlo a nápoje**

Extavia sa aplikuje pod kožu, takže akékoľvek jedlo alebo nápoj, ktorý konzumujete, by nemali mať nijaký účinok na Extaviu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Nepredpokladajú sa žiadne škodlivé účinky na dojčeného novorodenca/dojča. Extavia sa môže používať v období dojčenia.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Extavia môže spôsobiť vedľajšie účinky na centrálnom nervovom systéme (pozrite časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Ak ste obzvlášť citlivý, môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Extavia obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako používať Extaviu

Liečba Extaviou sa musí začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Odporúčaná dávka je každý druhý deň** (jedenkrát každé dva dni) 1,0 ml pripraveného roztoku Extavie podaný injekčne pod kožu (subkutánne) (pozrite Prílohu: Postup samopodania injekcie v druhej časti tejto písomnej informácie pre používateľa). To zodpovedá 250 mikrogramom (8,0 miliónov IU) interferónu beta-1b.

**Vo všeobecnosti platí, že liečba sa má začínať malou dávkou 0,25 ml** (62,5 mikrogramu). Táto dávka sa bude postupne zvyšovať na plnú dávku 1,0 ml (250 mikrogramov). Dávka sa má zvyšovať pri každej štvrtej injekcii v štyroch krokoch (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Váš lekár môže spolu s vami rozhodnúť o zmene časových intervalov na zvyšovanie dávky v závislosti od vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť na začiatku liečby.

#### Príprava injekcie

**Pred aplikáciou sa musí roztok Extavie pripraviť** z injekčnej liekovky prášku Extavie a 1,2 ml tekutiny z naplnenej injekčnej striekačky s rozpúšťadlom. To môže urobiť váš lekár alebo zdravotná sestra alebo vy sami po dôkladnom zaškolení.

**Podrobné pokyny na samopodanie injekcie Extavie pod kožu** sú uvedené v Prílohe na konci tejto písomnej informácie pre používateľa. Tieto pokyny vám tiež poskytnú informáciu, ako pripraviť injekčný roztok Extavie.

**Miesto vpichu sa musí pravidelne obmieňať.** Pozrite časť 2. „Upozornenia a opatrenia“ a riadte sa pokynmi podľa „Striedanie miest vpichu“ v Prílohe na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

#### Trvanie liečby

V súčasnosti nie je známe, ako dlho má liečba Extaviou trvať. **O dĺžke liečby rozhodne váš lekár spolu s vami.**

#### Ak použijete viac Extavie, ako máte

Podanie mnohonásobku dávky Extavie odporúčenej na liečbu roztrúsenej sklerózy nevedlo k život ohrozujúcim situáciám.

- ▶ **Povedzte svojmu lekárovi**, ak si aplikujete priveľa Extavie alebo si ju aplikujete priveľmi často.

#### Ak zabudnete použiť Extaviu

Ak ste si zabudli podať svoju injekciu v správny čas, musíte tak urobiť len čo si spomeniete a potom pokračujte s ďalšou injekciou o 48 hodín.

Nepodávajte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú jednotlivú dávku.

#### Ak prestanete používať Extaviu

Ak ukončíte liečbu alebo ju chcete ukončiť, povedzte to svojmu lekárovi. Nie je známe, že by ukončenie liečby Extaviou spôsobilo náhle príznaky z vysadenia lieku.

- ▶ Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Extavia môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ak akýkoľvek z vedľajších účinkov začne byť závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

► **Okamžite oznámte svojmu lekárovi a ukončíte používanie Extavie:**

- ak máte príznaky, ako je svrbenie na celom tele, opuch tváre a/alebo jazyka alebo náhlu dýchavičnosť.
- ak pocítite zjavne viac smútku alebo beznádeje ako pred liečbou Extaviou, alebo ak sa u vás objavia samovražedné myšlienky.
- ak si všimnete neobvyklé podliatiny, nadmerné krvácanie po poranení alebo ak sa vám zdá, že máte príliš často infekcie.
- ak cítite stratu chuti do jedla, únavu, pocit nevoľnosti (nauzea), opakované vracanie, najmä keď si všimnete rozsiahle svrbenie, zožltnutie kože alebo očných bielok alebo ľahko sa tvoriace podliatiny.
- ak máte príznaky ako nepravidelný srdcový rytmus, opuchy, napr. členkov alebo nôh, alebo dýchavičnosť.
- ak pocítite bolesť v bruchu, ktorá vyžaruje do chrbta a/alebo pocítujete nevoľnosť alebo máte horúčku.

► **Okamžite oznámte svojmu lekárovi:**

- ak sa u vás vyskytne niektorý alebo všetky nasledujúce prejavy: spenený moč, únava, opuch, najmä členkov a očných viečok, a zvýšenie telesnej hmotnosti, pretože to môžu byť príznaky možných ťažkostí s obličkami.

Na začiatku liečby sú vedľajšie účinky časté, ale zvyčajne sa s pokračujúcou liečbou zmiernujú.

Najčastejšie vedľajšie účinky sú:

- **Príznaky podobné chrípke**, ako je horúčka, zimnica, bolesť kĺbov, nevoľnosť, potenie, bolesť hlavy alebo bolesť svalov. Tieto príznaky možno zmierniť užívaním paracetamolu alebo nesteroidových protizápalových liekov, ako je ibuprofén.
- **Reakcie v mieste vpichu**. Príznaky môžu byť sčervenanie, opuch, zmena farby kože, zápal, infekcia, bolesť, precitlivosť, poškodenie tkaniva (nekróza). Ak zistíte reakciu v mieste vpichu, na získanie viacej informácií a pokyny, čo robiť, si pozrite „Upozornenia a opatrenia“ v časti 2. Možno ich zmierniť použitím pomôcky autoinjektora a striedaním miest vpichu. O ďalšie informácie požiadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Na zníženie rizika vedľajších účinkov na začiatku liečby váš lekár musí začať u vás s nízkou dávkou Extavie a postupne ju zvyšovať (pozrite si časť 3. „Ako používať Extaviu“).



**Nasledujúci zoznam vedľajších účinkov je založený na hláseniach z klinických štúdií s Extaviou a na vedľajších účinkoch hlásených po uvedení lieku na trh.**

► **Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):**

- znížený počet bielych krviniek,
- bolesť hlavy,
- poruchy spánku (insomnia),
- bolesť brucha,
- môže dôjsť k zvýšeniu hladiny špecifického pečenevého enzýmu (alanínaminotransferáza alebo ALT) (prejaví sa to v krvných testoch),
- vyrážka,
- poruchy kože,
- bolesť svalov (myalgia),
- svalová stuhnutosť (hypertónia),
- bolesť kĺbov (artralgia)
- nutkanie na močenie,
- reakcia v mieste vpichu (vrátane začervenania, opuchu, zmeny farby, zápalu, bolesti, infekcie, alergických reakcií (precitlivenosti)),
- príznaky podobné chrípke, bolesť, horúčka, zimnica, zadržiavanie tekutín v rukách alebo nohách (periférny edém), nedostatok/strata sily (asténia).

► **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):**

- opuchnuté lymfatické uzliny (lymfadenopatia),
- možný pokles počtu červených krviniek v krvi (anémia),
- porucha funkcie štítnej žľazy (tvorí sa primálo hormónov) (hypotyroidizmus),
- zvýšenie alebo pokles telesnej hmotnosti,
- zmätenosť,
- abnormálne rýchly tep srdca (tachykardia),
- zvýšený krvný tlak (hypertenzia),
- môže dôjsť k zvýšeniu hladiny špecifického pečenevého enzýmu (aspartátaminotransferáza alebo AST) (prejaví sa to v krvných testoch),
- dýchavičnosť (dyspnoe),
- môžu sa zvýšiť hladiny červenakasto žltého pigmentu (bilirubín), ktorý sa tvorí v pečeni (toto sa prejaví v krvných testoch),
- opuchnuté a zvyčajne svrbivé škvrny na koži alebo slizniciach (žihľavka),
- svrbenie (pruritus),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- poruchy menštruácie (menorágia)
- silné krvácanie z maternice (metrorágia) najmä medzi menštruačnými cyklami,
- impotencia,
- rozpad kože a poškodenie tkaniva (nekróza) v mieste vpichu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia”),
- bolesť na hrudníku,
- nevoľnosť.

► **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):**

- možný pokles počtu krvných doštičiek (ktoré napomáhajú zrážavosti krvi) (trombocytopenia),
- určitý typ tukov v krvi (triacylglyceroly) sa môže zvýšiť (prejaví sa to v krvných testoch), pozrite časť 2. „Upozornenia a opatrenia“.
- pokusy o samovraždu,
- zmeny nálady,
- záchvaty kŕčov,
- môžu sa zvýšiť hladiny špecifického pečeneového enzýmu (gama-GT), ktorý sa tvorí v pečeni (toto sa prejaví v krvných testoch),
- zápal pečene (hepatitída),
- zmena farby kože
- problémy s obličkami, vrátane zjazvenia (glomeruloskleróza), ktoré môže znížiť funkciu obličiek.

► **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):**

- krvné zrazeniny v malých krvných cievach, ktoré môžu poškodiť obličky (trombotická trombocytopenická purpura alebo hemolyticko-uremický syndróm). K príznakom môže patriť zvýšený vznik modrín, krvácanie, horúčka, veľká slabosť, bolesť hlavy, závraty alebo pocit točenia hlavy. Lekár môže u vás zistiť zmeny v krvi a funkcie obličiek.
- závažné alergické (anafylaktické) reakcie,
- štítna žľaza nefunguje správne (porucha funkcie štítnej žľazy), tvorí sa priveľa hormónov (hypertyreoidizmus),
- závažná strata chuti do jedla vedúca k zníženiu telesnej hmotnosti (anorexia),
- ochorenie srdcového svalu (kardiomyopatia),
- náhla dýchavičnosť (bronchospazmus),
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), pozrite časť 2. „Upozornenia a opatrenia“,
- porucha funkcie pečene (poškodenie pečene vrátane hepatitídy, zlyhanie pečene).

► **Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

- rozpad červených krviniek (hemolytická anémia),
- problémy s malými krvnými cievami (kapiláry) môžu vzniknúť pri používaní liekov ako Extavia (systémový syndróm presakovania kapilár), depresia, úzkosť,
- závrat,
- nepravidelné, rýchle búšenie alebo pulzovanie srdca (palpitácie),
- začervenanie a/alebo sčervenanie tváre v dôsledku rozšírenia krvných ciev (vazodilatácia),
- závažné zúženie krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc (pľúcna arteriálna hypertenzia). Pľúcna arteriálna hypertenzia sa pozorovala v rôznych časových bodoch počas liečby vrátane niekoľkých rokov po začatí liečby Extaviou.
- nauzea (nutkanie na vracanie),
- vracanie,
- hnačka,
- vyrážky, sčervenanie kože na tvári, bolesť kĺbov, horúčka, slabosť a iné príznaky vyvolané liekom (lupus erythematosus vyvolaný liekom),
- poruchy menštruácie,
- potenie.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Extaviu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Po príprave sa má roztok ihneď použiť. Ak to však nemôžete dodržať, roztok zostane použiteľný počas 3 hodín, ak sa ponechá v chladničke (2°C - 8°C).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že obsahuje častice alebo je sfarbený.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Extavia obsahuje

- Liečivo je interferón beta-1b. Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mikrogramov (9,6 milióna IU) interferónu beta-1b na jednu injekčnú liekovku. Po rekonštitúcii každý mililiter roztoku obsahuje 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) interferónu beta-1b.
- Ďalšie zložky sú
  - v prášku: manitol a ľudský albumín.
  - v rozpúšťadle: chlorid sodný, voda na injekciu.

Uzáver hrotu naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát prírodného latexu. Preto uzáver hrotu môže obsahovať prírodný latex.

### Ako vyzerá Extavia a obsah balenia

Extavia je prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je bielej až sivobielej farby.

Prášok Extavie sa dodáva v 3-mililitrovej injekčnej liekovke.

Rozpúšťadlo je číry/bezfarebný roztok.

Rozpúšťadlo pre Extaviu sa dodáva v 2,25 ml naplnenej injekčnej striekačke a obsahuje 1,2 ml injekčného roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % m/V).

Extavia je k dispozícii v nasledujúcich veľkostiach balení:

- 5 injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 5 naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.
- 14 injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 14 naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.
- 15 injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 15 naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.
- 14 injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 15 naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.
- Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 (3x14) injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 42 (3x14) naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.
- Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 45 (3x15) injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 45 (3x15) naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.
- Spoločné balenie na 3 mesiace obsahujúce 42 (3x14) injekčných liekoviek obsahujúcich interferón beta-1b a 45 (3x15) naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich rozpúšťadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Príloha: POSTUP SAMOPODANIA INJEKCIE**

Nasledujúci návod a obrázky vysvetľujú, ako pripraviť Extaviu na injekciu a ako postupovať pri podaní si injekcie Extavie. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám pomôžu oboznámiť sa s postupom samopodania. Nepokúšajte sa o samostatné podanie skôr, ako si budete úplne istý že rozumiete postupu prípravy injekčného roztoku a samopodaniu injekcie.

### **ČASŤ I: POKYNY KROK PO KROKU**

Medzi pokyny patria nasledovné hlavné kroky:

- A) Všeobecné rady**
- B) Príprava na injekciu**
- C) Príprava a naplnenie injekčného roztoku, krok po kroku**
- D) Podanie injekcie injekčnou striekačkou (pri podaní injekcie autoinjektorom ExtaviPro 30G, pozrite pokyny na použitie priložené k autoinjektoru)**

#### **A) Všeobecné rady**

- **Začnite správne!**

Zistíte, že po niekoľkých týždňoch sa vaša liečba stane prirodzenou súčasťou rutiny. Keď začínate, môžu vám pomôcť nasledovné užitočné tipy:

- Vyhlíadnite si vhodné miesto mimo dohľadu a dosahu detí na trvalé skladovanie, aby ste vždy ľahko našli svoju Extaviu a iné pomôcky.  
Podrobnosti o podmienkach uchovávaní pozrite v časti 5. „Ako uchovávať Extaviu“ v písomnej informácii pre používateľa.
  - Usilujte sa podať si injekciu každý deň v rovnakom čase. Je to jednoduchšie na zapamätanie i na jednoduchšie určenie časového obdobia, počas ktorého nebudete vyrušovaný.  
Prosím, pozrite časť 3. „Ako používať Extaviu“ v písomnej informácii pre používateľa na ďalšie podrobnosti o tom, ako používať Extaviu.
  - Každú dávku si pripravte iba vtedy, keď ste pripravený na podanie injekcie. Po zamiešaní Extavie si injekciu musíte podať okamžite (ak sa tento liek nepoužije okamžite, pozrite časť 5. „Ako uchovávať Extaviu“).
- **Dôležité tipy na čo sa nesmie zabúdať**
  - Buďte dôsledný – používajte tento liek, ako je opísané v časti 3. „Ako používať Extaviu“ písomnej informácii pre používateľa. Vždy si dvakrát skontrolujte svoju dávku.
  - Svoje injekčné striekačky a odpadovú nádobu na injekčné striekačky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí; pomôcky, ak je to možné, uzamknite.
  - Nikdy viackrát nepoužívajte injekčné striekačky alebo injekčné ihly.
  - Vždy používajte sterilnú (aseptickú) techniku, ako je opísané v návode.
  - Použité injekčné striekačky vždy vyhoďte do vhodných odpadových nádob.

## B) Príprava na injekciu

### • Voľba miesta vpichu

Pred prípravou injekcie sa rozhodnite, kam podáte injekciu. Tento liek musíte podať do tukovej vrstvy medzi kožou a svalom (t.j. subkutánne, teda asi 8 mm až 12 mm pod kožu). Najlepšie miesta na injekcie sú tam, kde je pokožka voľná a mäkká, ďalej od kĺbov, nervov a kostí, napr. do brucha, ramena, stehna alebo sedacej časti.

### Dôležité:

Uzáver hrotu naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát prírodného latexu. Preto uzáver hrotu môže obsahovať prírodný latex. Ak ste alergický na latex, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako použijete Extaviu.

Nepoužívajte miesta, kde môžete cítiť hrče, pomliaždeniny, pevné uzlíky, bolesť alebo miesta so zmenenou farbou, zvrásnené, s chrastami alebo s popraskanou pokožkou. Povedzte o nich svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, ako aj o iných nezvyčajných stavoch, ktoré ste zistili.

Pri každej injekcii musíte meniť miesto vpichu. Na niektoré miesta môže byť pre vás ťažké dosiahnuť, preto pri podaní týchto injekcií budete možno potrebovať pomoc rodinného príslušníka alebo priateľa. Dodržujte postup z návodu opísaný na konci Prílohy (pozrite časť II „Striedanie miesta vpichu“) a k miestu podania vašej prvej injekcie sa znova dostanete po 8 injekciách (16 dní). Každému miestu vpichu to dáva príležitosť, aby sa úplne zotavilo pred podaním nasledujúcej injekcie.

Prosím, pozrite schému striedania na konci tejto Prílohy, aby ste zistili, ako si zvoliť miesto vpichu. Priložený je tiež príklad zdravotného záznamu (pozrite Prílohu, časť III). Toto vám poskytne predstavu, ako si zaznamenať miesta vpichu a dátumy.

### • Liek

Budete potrebovať liek:

- 1 injekčnú liekovku Extavie (s práškom na injekčný roztok)
- 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom pre Extaviu (roztok chloridu sodného)

Na prípravu a podanie vášho lieku injekciou budete potrebovať súpravu na podávanie ExtaviPro 30G (dodáva sa oddelene od vášho lieku), ktorá obsahuje nasledujúce súčasti a návod na ich použitie:

- nástavec na injekčnú liekovku na prípravu rekonštitúcie vášho lieku
- injekčnú ihlu 30 G na podanie injekcie vášho lieku
- tampóny namočené v alkohole

Budete potrebovať aj odpadovú nádobu na použité injekčné striekačky a injekčné ihly.

Injekčné ihly 30 G dodávané v súprave na podávanie tohto lieku možno použiť buď na podanie injekčnou striekačkou, **ALEBO** autoinjektorom ExtaviPro 30G.

Na dezinfekciu kože použite vhodný dezinfekčný prostriedok odporúčaný vašim lekárnikom.

### C. Rekonštitúcia a naplnenie injekčného roztoku, krok po kroku



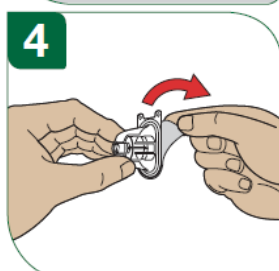
1 - Pred začiatkom postupu si dôkladne umyte ruky mydlom a vodou.



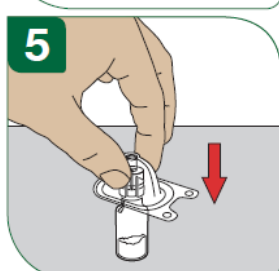
2 - Odstráňte odklápacie viečko z injekčnej liekovky Extavie. Pri otváraní je lepšie použiť palec ako necht, pretože váš necht sa môže zlomiť. Položte injekčnú liekovku na stôl.



3 - Povrch injekčnej liekovky utrite tampónom namočeným v alkohole, pričom tampónom pohybujte iba jedným smerom. Tampón ponechajte na povrchu injekčnej liekovky.



4 - Z podnosu s nástavcom na injekčnú liekovku odstráňte vrchný kryt.  
**Nevyberajte nástavec na injekčnú liekovku z podnosu.**

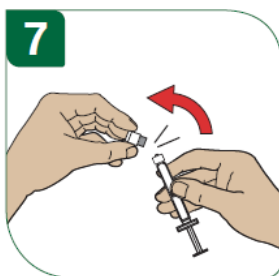


5 - Odstráňte tampón z povrchu injekčnej liekovky. Uchopte podnos s nástavcom na injekčnú liekovku. Umiestnite nástavec na vrch injekčnej liekovky a zatlačte smerom dole, až nástavec prejde a uzavrie okraj okolo injekčnej liekovky.

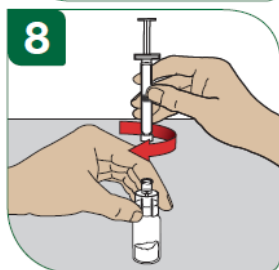


6 - Uchopte pevne podnos po okrajoch, zdvihnite a odstráňte ho tak, **aby nástavec zostal na injekčnej liekovke.**

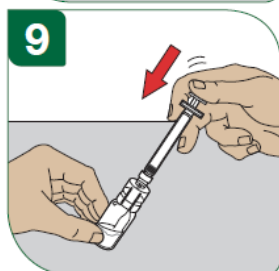




7 - Z obalu vyberte naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom. Odlomte a odstráňte špičku injekčnej striekačky.  
**Poznámka:** Buďte opatrný, aby ste sa nedotkli obnaženého konca injekčnej striekačky. Piest nestláčajte.

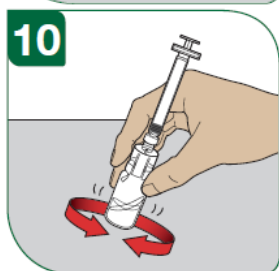


8 - Injekčnú liekovku a nástavec pevne pridržiajte a zatočením do závitú zavedte striekačku do nástavca. Takto sa zloží súprava striekačky s injekčnou liekovkou.



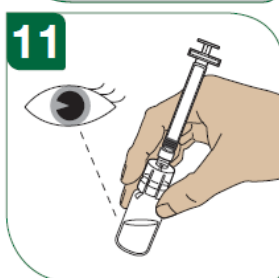
9 - Súpravu striekačky s injekčnou liekovkou mierne nakloňte. Pomaly zatlačte piest smerom nadol, aby sa tekutina dostala do injekčnej liekovky.

**Všetko** rozpúšťadlo vystreknite do injekčnej liekovky.  
**Poznámka:** injekčnou liekovkou netrepte, aby nedošlo k nadmernému peneniu.



10 - Uchopte injekčnú liekovku medzi palec a prsty. Jemne krúžte súpravou injekčnej liekovky so striekačkou až bude prášok úplne rozpustený.

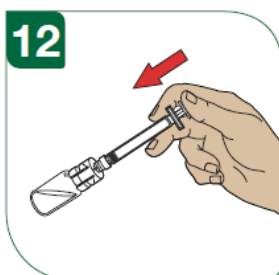
**Poznámka:** injekčnou liekovkou netrepte.



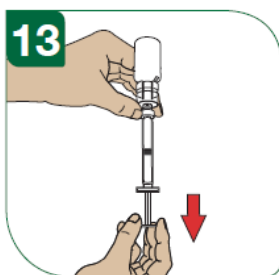
11 - Starostlivo prezrite roztok. Musí byť číry a nesmie obsahovať žiadne častice.

**Poznámka:** ak je roztok zafarbený alebo obsahuje častice, odstráňte ho a začnite znova s novou injekčnou striekačkou a injekčnou liekovkou z vášho balenia.

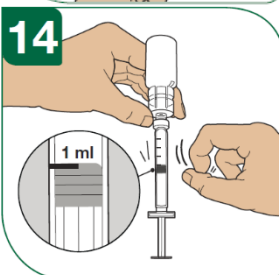
Pokiaľ pretrváva nadmerné penenie – čo sa môže stať, ak sa injekčná liekovka potrepáva alebo sa ňou krúži veľmi rýchlo – odložte injekčnú liekovku, kým pena neopadne.



12 - Ak došlo k uvoľneniu piestu, pred ďalším krokom sa uistite, že je piest úplne zatlačený.

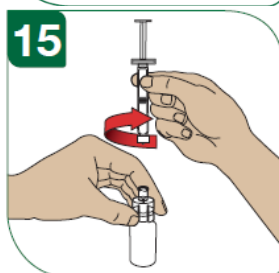


13 - Otočte súpravou striekačky s injekčnou liekovkou tak, aby bola liekovka hore. Pomaly ťahajte piest, aby ste všetok roztok natiahli do injekčnej striekačky.



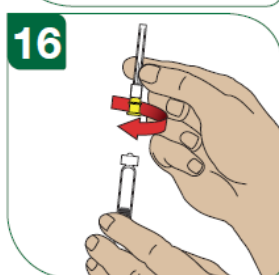
14 - Odstráňte prebytočné vzduchové bubliny jemným poklepaním po injekčnej striekačke. Zatlačte piest po značku **1 ml** (alebo objem predpísaný vaším lekárom).

**Poznámka:** na to, aby sa odstránili prebytočné vzduchové bubliny a aby sa dosiahol v striekačke objem 1 ml, môže byť potrebné opakovane potiahnuť mierne piest nazad a následne dopredu.

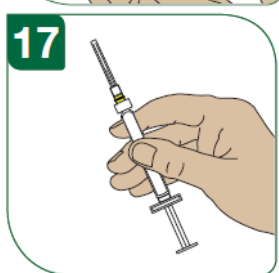


15 - Odskrutkujte injekčnú striekačku. Nástavec ponechajte na injekčnej liekovke.

Injekčnú liekovku a zvyšný nepoužitý roztok zahodte do kontajnera.



16 - Z balenia vyberte ihlu a pevne ju zatočte do závitú na vrchue injekčnej striekačky.



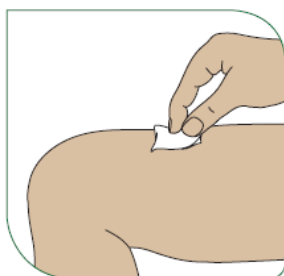
17 - Uzáver hrotu ponechajte nasadený na ihle. Teraz ste pripravený podať si sám injekciu alebo použiť autoinjektor ExtaviPro 30G na podanie Extavie.

#### **Skladovanie po rekonštitúcii**

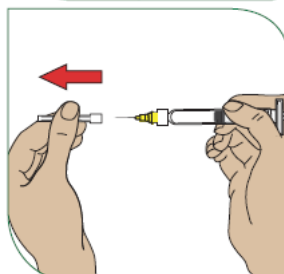
Ak si z nejakého dôvodu nemôžete ihneď podať Extaviu, rekonštituovaný roztok môžete pred použitím uchovávať v chladničke až 3 hodiny. Roztok neuchovávajte v mrazničke a použite ho do 3 hodín. **Ak uplynú viac ako 3 hodiny, zneškodnite liek a pripravte novú injekciu.** Pred použitím injekcie si zohrejte roztok podržaním striekačky alebo injekčnej liekovky v dlaniach, aby ste sa vyhli bolesti.

#### **D) Podanie injekcie injekčnou striekačkou (pri podaní injekcie autoinjektorom ExtaviPro 30G pozrite pokyny na použitie priložené k autoinjektoru)**

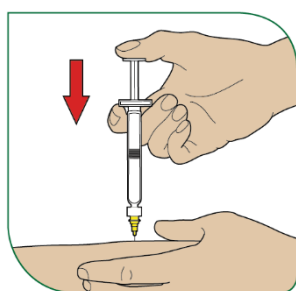
1 - Zvoľte si miesto na injekciu (pozrite časť „Voľba miesta vpichu“ a nákresy na konci tejto písomnej informácie pre používateľa) a zaznamenajte si ho do svojho zdravotného záznamu



2 - Na utretie kože v mieste vpichu použite tampón napustený alkoholom. Kožu nechajte osušiť na vzduchu. Tampón vyhod'te.



3 - Z ihly odstráňte uzáver hrotu vytiahnutím, nie odskrutkovaním.



4 - Kde je to možné, jemne zhrňte kožu v okolí dezinfikovaného miesta (trochu ju nadvihnite).

5 - Injekčnú striekačku držte ako ceruzku alebo šípku a injekčnú ihlu vpichnete priamo do kože pod uhlom 90° rýchlym a pevným pohybom.

6 - Podajte injekciu s liekom (pomalým a rovnomerným zatlačením piestu až na doraz, kým sa injekčná striekačka nevyprázdni).

7 - Injekčnú striekačku vyhod'te do odpadovej nádoby.

## ČASŤ II: STRIEDANIE MIEST VPICHU

Pred každou injekciou potrebujete zvoliť nové miesto vpichu, aby ste mu dali čas na zotavenie a pomohli predchádzať infekcii. Odporúčanie na oblasti, ktoré si môžete zvoliť, je uvedené v prvej časti tejto Prílohy. Pred začatím prípravy vašej injekčnej striekačky je dobré vedieť, kam si chcete podať injekciu. Schéma zobrazená na nákrese nižšie vám napomôže vhodné striedanie miest. Napr. prvú injekciu podajte do pravej časti brucha, na druhú injekciu si zvolíte ľavú časť, pri tretej prejdite na pravé stehno a tak ďalej celým nákresom, kým nevyužijete všetky vhodné oblasti tela. Zaznačte si, kam a kedy ste si podali poslednú injekciu. Jedným zo spôsobov ako to urobiť je zaznamenanie miesta vpichu do priloženého zdravotného záznamu.

Pri postupe podľa tejto schémy sa po 8 injekciách (16 dní) vrátite späť k prvému miestu (t.j. k pravej strane brucha). Toto sa volá rotačný cyklus. Na našej vzorovej schéme je každá oblasť opäť rozdelená na 6 miest vpichu (z čoho vyplýva spolu až 48 miest vpichu), ľavú a pravú: hornú, strednú a dolnú časť každej oblasti. Ak sa po jednom rotačnom cykle vrátite späť k oblasti, v rámci oblasti si zvolíte najvzdialenejšie miesto vpichu. Ak bude niektorá z oblastí bolestivá, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o výbere iných miest vpichu.

### Schéma striedania

Na pomoc pri striedaní miest vpichu vám odporúčame zaznamenať si dátum a miesto vpichu. Môžete si zvoliť nasledovnú schému striedania.

Postupujte podľa poradia každým rotačným cyklom. Každý cyklus bude mať 8 injekcií (16 dní) podaných do oblastí 1 až 8 podľa poradia. Pri dodržaní tejto postupnosti bude mať každá oblasť možnosť na zotavenie pred podaním nasledujúcej injekcie.

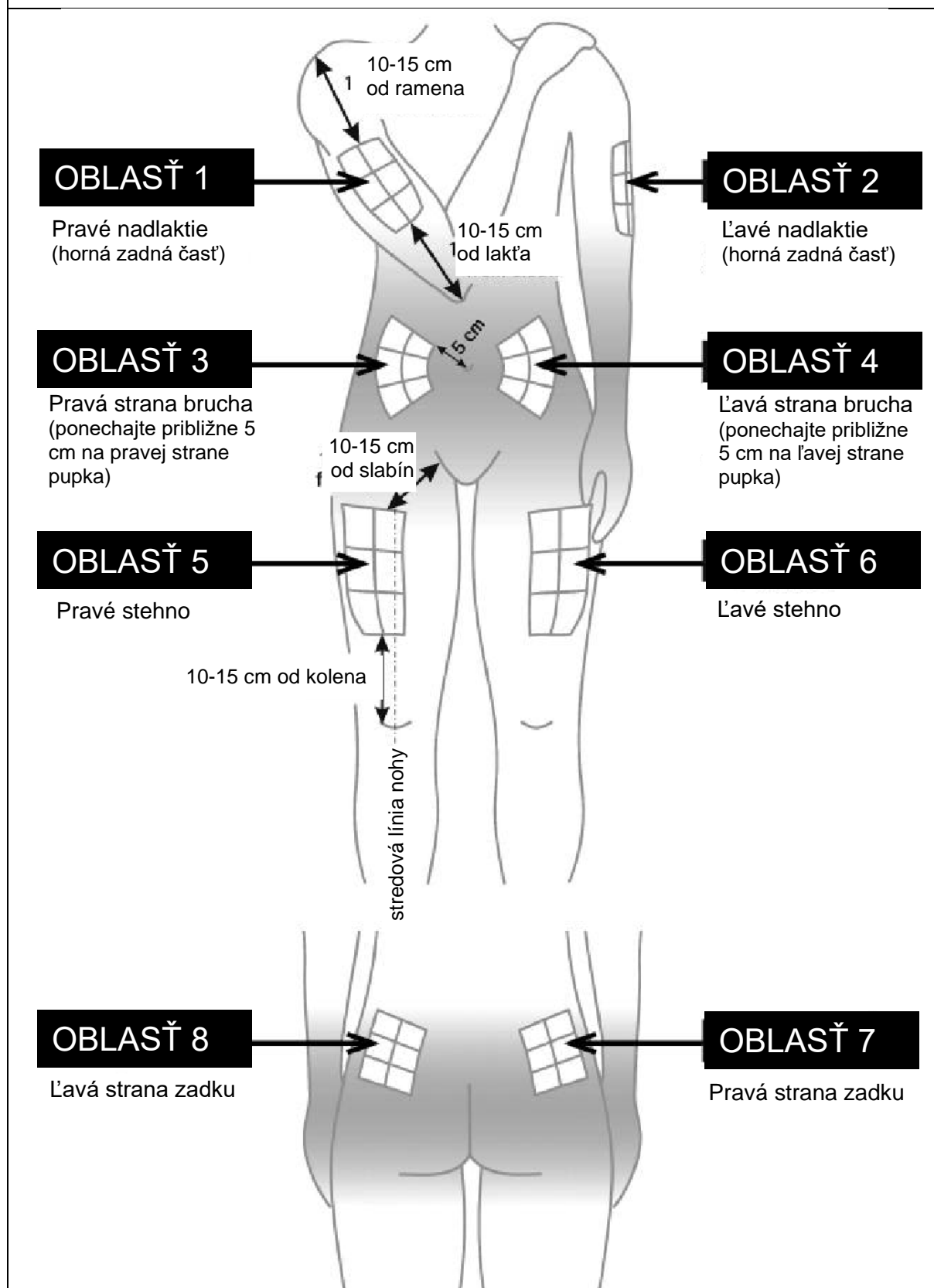
- Rotačný cyklus 1:** Horná ľavá časť každej oblasti.
- Rotačný cyklus 2:** Dolná pravá časť každej oblasti.
- Rotačný cyklus 3:** Stredná ľavá časť každej oblasti.
- Rotačný cyklus 4:** Horná pravá časť každej oblasti.
- Rotačný cyklus 5:** Dolná ľavá časť každej oblasti.
- Rotačný cyklus 6:** Stredná pravá časť každej oblasti.

### **ČASŤ III: EXTAVIA Zdravotný záznam**

#### **Návod na zaznamenanie miest vpichu a dátumov**

- Začnite prvou injekciou (alebo s vašou poslednou injekciou, ak nie ste novým používateľom Extavie).
- Vyberte si miesto vpichu. Ak ste už používali Extaviu, začnite s oblasťou, ktorú ste nepoužili počas posledného rotačného cyklu (t.j. za posledných 16 dní).
- Po podaní injekcie doplňte do tabuľky vo vašom zázname o injekcii použité miesto vpichu a dátum (pozrite príklad: Uchovávanie záznamu o miestach vpichu a dátumoch).

## SCHÉMA STRIEDANIA



**PRÍKLAD ZDRAVOTNÉHO ZÁZNAMU:**

**Záznamy o miestach vpichu a dátumoch**

The diagram illustrates the following injection sites and measurements:

- Pravé nadlaktie (Right upper arm):** 10-15 cm od ramena (10-15 cm from shoulder), 10-15 cm od lakťa (10-15 cm from elbow).
- Ľavé nadlaktie (Left upper arm):** 10-15 cm od lakťa (10-15 cm from elbow).
- Prává strana brucha (Right side of abdomen):** 5 cm from the midline.
- Ľavá strana brucha (Left side of abdomen):** 5 cm from the midline.
- Pravé stehno (Right thigh):** 10-15 cm od slabín (10-15 cm from groin).
- Ľavé stehno (Left thigh):** 10-15 cm od kolena (10-15 cm from knee).
- stredová línia nohy (Midline of the leg):** 10-15 cm od kolena (10-15 cm from knee).
- Ľavá strana zadku (Left side of buttock):** 18/12
- Pravá strana zadku (Right side of buttock):** 16/12

Each site is accompanied by a 2x2 grid table for recording the date of the injection.