

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek - barwy białej do zbliżonej do białej.

Rozpuszczalnik – roztwór przezroczysty/bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Extavia wskazany jest w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12-17 lat

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

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki.

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

250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.

Tabela A Schemat zwiększania dawki*

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

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

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat otrzymujących produkt leczniczy Extavia w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego Extavia u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu leczniczego Extavia.

Sposób podawania

Zrekonstruowany roztwór należy podawać podskórnie co drugi dzień.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

- Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

W czasie stosowania produktu leczniczego Extavia obserwowano przypadki zapalenia trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem triglicerydów we krwi.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Produkt leczniczy Extavia należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, a w szczególności u pacjentów z niedostateczną kontrolą napadów mimo leczenia przeciwdrgawkowego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

Badania laboratoryjne

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

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy, TMA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Extavia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zespół nerczycowy

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

Zaburzenia serca

Produkt leczniczy Extavia należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod

kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem leczniczym Extavia.

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenność

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

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (na podstawie

ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach.

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

W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane, aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów otrzymujących natychmiastowe leczenie produktem Extavia; z tej grupy 60% (53) powróciło do stanu negatywnego na podstawie ostatniej oceny uzyskanej w ciągu 5 lat. W tym czasie rozwój aktywności neutralizacyjnej wiązał się ze znaczącym zwiększeniem nowych aktywnych zmian ogniskowych oraz objętości ognisk T2 obrazowanych w rezonansie magnetycznym. Nie wydaje się to jednak związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej [określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (CDMS, ang. *clinically definite multiple sclerosis*), czasem do wystąpienia potwierdzonej progresji w skali EDSS oraz aktywnością rzutową choroby].

Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej.

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

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

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

Substancje pomocnicze

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

Osoby wrażliwe na lateks

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

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

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

zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań rejestracyjnych oraz zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu obejmujące dużą liczbę (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu wskazują na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane gromadzono w okresie, gdy stosowanie interferonu beta było przeciwwskazane w czasie ciąży i leczenie prawdopodobnie było przerywane po stwierdzeniu i/lub potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

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

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

Karmienie piersią

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

Produkt leczniczy Extavia może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższych tabelach do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane z raportów z badań klinicznych (*Tabela 1, zdarzenia niepożądane oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych*) i badań po wprowadzeniu do obrotu [*Tabela 2, częstość występowania - jeśli znana – na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$)*] produktu leczniczego Extavia. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia w leczeniu stwardnienia rozsianego dotyczy ograniczonej liczby pacjentów, a więc działania niepożądane występujące bardzo rzadko mogły nie zostać zaobserwowane.

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

Klasyfikacja układów i narządów Zdarzenie niepożądane i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	Pojedynczy epizod sugerujący stwardnienie rozsiane (badanie BENEFIT)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie europejskie)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie północno-amerykańskie)	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenie	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Ropień	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zmniejszenie liczby limfocytów ($< 1500/\text{mm}^3$) ^{×Λ°}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii ($< 1500/\text{mm}^3$) ^{×Λ*°}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Zmniejszenie liczby leukocytów ($< 3000/\text{mm}^3$) ^{×Λ*°}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi ($< 55 \text{ mg/dl}$) [×]	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Zaburzenia psychiczne				
Depresja	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Lęk	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)

Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy [^]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Zawroty głowy	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Bezsennosc	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migrena	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestezje	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Zaburzenia oka				
Zapalenie spojówek	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Zaburzenia widzenia [^]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Zaburzenia ucha i błędnika				
Ból ucha	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Zaburzenia serca				
Uczucie kołatania serca *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Zaburzenia naczyniowe				
Rozszerzenie naczyń	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Nadciśnienie tętnicze ^o	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18% (19%)	3% (2%)		
Zapalenie zatok	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Wzmoczony kaszel	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Duszność *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Zaparcia	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nudności	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Wymioty [^]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Ból w jamie brzusznej ^o	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT> 5-krotna wartość wyjściowa) ^{x ^ * o}	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT> 5-krotna wartość wyjściowa) ^{x ^ * o}	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Zaburzenia skórne	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Wysypka ^{^ o}	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Wzmoczone napięcie ^o	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Bóle mięśniowe ^{* o}	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Nużliwość mięśni	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Ból pleców	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Ból kończyny	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Zatrzymanie moczu	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Białko w moczu (> 1+) ^x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Częste oddawanie moczu	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Nietrzymanie moczu	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Nagłe parcie na pęcherz	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Bolesne miesiączkowanie	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Zaburzenia miesiączkowania *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Krwotok maciczny	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotencja	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)

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

Tabela 2 Działania niepożądane produktu leczniczego zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu (częstości – jeśli znane – wyznaczono na podstawie zbiorczych danych z badania klinicznego n=1 093)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Małopłytkowość	Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS) [#]	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	Zespół przesączenia włósniczkowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej [*]
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	Jadłowstręt [*]	

Zaburzenia psychiczne		Stan splątania	Próby samobójcze (patrz także punkt 4.4), chwiejność emocjonalna		
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki		
Zaburzenia serca		Tachykardia		Kardiomiopatia*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Skurcz oskrzeli*	Tętnicze nadciśnienie płucne**
Zaburzenia żołądka i jelit				Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), niewydolność wątroby*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, świąd, łysienie	Zmiana zabarwienia skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów				Toczeń rumieniowaty polekowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4)*, #		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesięczkowy			

* Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie po wprowadzeniu do obrotu.

Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

** Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”.

Tętnicze nadciśnienie płucne

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dożylnie podawanie interferonu beta-1b dorosłym pacjentom z chorobami nowotworowymi w indywidualnych dawkach do 5 500 mikrogramów (176 milionów j.m.) 3 razy w tygodniu nie

powodowało ciężkich działań niepożądanych, upośledzających czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB08

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

Mechanizm działania

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (RR-MS)

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

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SP-MS)

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

Jedno z dwóch badań wykazało, iż u pacjentów leczonych produktem leczniczym Extavia nastąpiło statystycznie znaczące opóźnienie postępu niesprawności (hazard względny = 0,69, 95% przedział ufności (0,55, 0,86), $p=0,0010$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 31% w czasie stosowania

produktu leczniczego Extavia) i niesprawności zmuszającej do korzystania z wózka inwalidzkiego (hazard względny = 0,61, 95% przedział ufności (0,44, 0,85), $p=0,0036$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 39% w czasie stosowania produktu leczniczego Extavia). Działanie to utrzymywało się przez 33-miesięczny okres obserwacji pacjentów we wszystkich stopniach niesprawności i nie było zależne od aktywności rzutowej choroby.

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

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

Retrospektywna analiza wyników w podgrupach wykazała, że wpływ leczenia na postęp niesprawności jest bardziej prawdopodobny u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia choroba była w czynnym stadium (hazard względny = 0,72, 95% przedział ufności (0,59; 0,88, $p=0,0011$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 28% w czasie stosowania produktu leczniczego Extavia u pacjentów z rzutami choroby lub wyraźnie zaznaczonym postępem stopnia niesprawności wg skali EDSS, porównanie pacjentów otrzymujących 8,0 milionów j.m. produktu leczniczego Extavia ze wszystkimi pacjentami otrzymującymi placebo). Z powyższych analiz wynika, że zarówno rzuty choroby jak i znaczne pogłębienie stopnia niesprawności wg skali EDSS (>1 punkt lub >0,5 punktu dla EDSS ≥ 6 w poprzednich 2 latach) mogą być pomocne w identyfikacji pacjentów w czynnym stadium choroby.

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

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

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

W fazie kontrolowanej placebo produkt leczniczy Extavia powodował opóźnienie progresji od pierwszego epizodu klinicznego do klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. clinically definite multiple sclerosis, CDMS) przy istotności statystycznej i klinicznej, odpowiadającej zmniejszeniu ryzyka o 47% (hazard względny = 0,53, 95% przedział ufności (0,39, 0,73), $p<0,0001$). W trakcie dwuletniego okresu badania CDMS wystąpiła u 45% pacjentów z grupy placebo w porównaniu do 28% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Extavia (oszacowanie Kaplana-Meiera). Produkt leczniczy Extavia wydłużał czas do powstania CDMS o 363 dni, od 255 dni w grupie placebo do 618 dni w grupie otrzymującej produkt leczniczy Extavia (w odniesieniu do 25. percentyla). Ten

efekt leczenia był nadal widoczny po dodatkowym roku obserwacji, kiedy to zmniejszenie ryzyka wyniosło 41% (współczynnik ryzyka = 0,59; 95% przedział ufności (0,42; 0,83, $p=0,0011$). W trzyletnim okresie badania, klinicznie jawne stwardnienie rozsiane (CDMS) wystąpiło u 51% pacjentów z grupy leczenia opóźnionego w porównaniu do 37% pacjentów z grupy leczenia natychmiastowego (estymatory Kaplana-Meiera). Efekt leczenia utrzymywał się, chociaż większość pacjentów z grupy placebo leczono produktem leczniczym Extavia w trzecim roku badania.

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

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

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

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

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

We wszystkich badaniach prowadzonych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, produkt leczniczy Extavia skutecznie zmniejszał aktywność choroby (ostry stan zapalny ośrodkowego układu

nerwowego i trwałe zmiany w tkankach), co potwierdzono w badaniu NMR. Zależność między aktywnością choroby, mierzoną w badaniu NMR, a obrazem klinicznym, nie jest przy obecnym stanie wiedzy w pełni zrozumiała.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Albumina ludzka
Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz załączonego

rozpuszczalnika, wymienionego w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

Opakowania

- Opakowanie zawierające 5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem
- Opakowanie zawierające 14 fiolek z proszkiem i 14 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem
- Opakowanie zawierające 15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem
- Opakowanie zawierające 14 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem

- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 (3x14) fiołki z proszkiem i 42 (3x14) ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 45 (3x15) fiolek z proszkiem i 45 (3x15) ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze zawierające 42 (3x14) fiołki z proszkiem i 45 (3x15) ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Przygotowanie roztworu

Aby przygotować roztwór z proszku, należy, używając dostarczonej ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem i igły lub nasadki na fiolkę, wprowadzić 1,2 ml rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)) do fiołki z produktem leczniczym Extavia. Proszek należy

całkowicie rozpuścić, nie wstrząsając fiołki. Po przygotowaniu roztworu należy pobrać 1,0 ml roztworu z fiołki do strzykawki w celu podania 250 mikrogramów produktu leczniczego Extavia.

Kontrola przed użyciem

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

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

Usuwanie produktu

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/454/008-014

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 Maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2019

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