

**DODATEK I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Extavia 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Extavia vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona beta-1b na vialo.

Rekombinantni interferon beta-1b\*, 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) na mililiter po pripravi.

\* Pridobljen z gensko tehnologijo iz seva bakterije *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Bel do belkast prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Extavia je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enkratnim demielinizacijskim dogodkom, z aktivnim vnetnim procesom, če je dovolj resen, da je potrebno intravensko zdravljenje s kortikosteroidi, če je bila alternativna diagnoza izključena in če je ugotovljeno, da je tveganje za razvoj klinično dokončne multiple skleroze veliko (glejte poglavje 5.1);
- bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so v zadnjih dveh letih doživeli dva recidiva ali več.
- bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, pri katerih je bolezen aktivna, kar se kaže z recidivi.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Extavia se mora začeti pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega v zdravljenju te bolezni.

#### Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Extavia je 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.), kolikor ga vsebuje 1 ml pripravljene raztopine (glejte poglavje 6.6), ki ga je treba injicirati subkutano vsak drugi dan.

#### Otroci in mladostniki

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso opravili. Vendar pomankljivi objavljeni podatki kažejo, da je varnostni profil pri mladostnikih, starih od 12 do 16 let, ki so vsak drugi dan subkutano prejeli 8,0 milijonov i.e. zdravila Extavia, podoben varnostnemu profilu, ki so ga opazili pri odraslih. Informacij o uporabi zdravila Extavia pri otrocih, mlajših od 12 let, ni, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titracija odmerka.

Zdravljenje je treba začeti z odmerkom 62,5 mikrogramov (0,25 ml) subkutano vsak drugi dan, nato pa ga večati do 250 mikrogramov (1,0 ml) vsak drugi dan (glejte Preglednico A). Če se pojavijo resni neželeni učinki, se lahko obdobje titracije prilagodi. Za doseganje ustrezne učinkovitosti je treba doseči odmerek 250 mikrogramov (1,0 ml) vsak drugi dan.

Preglednica A: Razpored titriranja odmerka\*

dan zdravljenja	odmerek	prostornina
1, 3, 5	62,5 mikrogramov	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramov	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramov	0,75 ml
≥19	250 mikrogramov	1,0 ml

\* Če se pojavijo resni neželeni učinki, se lahko obdobje titracije prilagodi.

Optimalni odmerek še ni povsem ugotovljen.

Trenutno ni znano, kako dolgo naj traja zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Za bolnike z recidivno-remitentno multiplo sklerozo obstajajo podatki o spremljanju v kontroliranih kliničnih pogojih za obdobje do 5 let, za bolnike s sekundarno progresivno multiplo sklerozo za obdobje do 3 let. Pri recidivno-remitentni multipli sklerozi je dokazana učinkovitost zdravljenja za prvi dve leti. Razpoložljivi podatki o dodatnih treh letih se skladajo s trajno učinkovitostjo zdravljenja z zdravilom Extavia v celotnem časovnem obdobju.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki nakazuje multiplo sklerozo, je bila učinkovitost dokazana za obdobje treh let.

Zdraviti ni priporočljivo bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so v zadnjih 2 letih doživeli manj kot 2 recidiva, in bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki v zadnjih 2 letih niso imeli aktivne bolezni.

Zdravljenje z zdravilom Extavia je treba končati, če se bolnik ne odzove, npr. če kljub terapiji z zdravilom Extavia stanje po dopolnjeni lestvici statusa invalidnosti (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) 6 mesecev nenehno napreduje ali so v enoletnem obdobju kljub terapiji z zdravilom Extavia potrebni vsaj 3 ciklusi zdravljenja s kortikotropinom (ACTH) ali kortikosteroidi.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Uvajanje zdravljenja med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katerokoli od pomožnih snovi.
- Bolniki s hudimi depresivnimi motnjami in/ali samomorilnimi mislimi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Bolezni imunskega sistema

Uporaba citokinov pri bolnikih z obstoječo monoklonsko gamopatijo je povezana z razvojem sindroma sistemske kapilarne krvavitve s simptomi, podobnim šoku in smrtnim izidom.

##### Bolezni prebavil

V redkih primerih so pri uporabi zdravila Extavia opazili pankreatitis, ki je bil pogosto povezan s hipertrigliceridemijo.

##### Bolezni živčevja

Zdravilo Extavia morate previdno uporabljati pri bolnikih s predhodnimi ali trenutnimi depresivnimi motnjami, zlasti pri tistih, ki so že imeli samomorilna razmišljanja (glejte poglavje 4.3). Znano je, da sta depresija in samomorilno razmišljanje med bolniki z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferona pogostejša. Bolnikom, ki dobivajo zdravilo Extavia, je treba naročiti, naj o morebitnih simptomih depresije ali samomorilnega razmišljanja nemudoma obvestijo zdravnika, ki je predpisal zdravilo. Depresivne bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Extavia natančno nadzirati in ustrezno zdraviti. V poštev pride prekinitev zdravljenja z zdravilom Extavia (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

Zdravilo Extavia je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov in bolnikih, ki dobivajo antiepileptična zdravila, zlasti če njihova epilepsija z antiepileptičnimi zdravili ni ustrezno obvladana (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravilo vsebuje človeški albumin in zato obstaja potencialno tveganje za prenos virusnih bolezni. Tveganja za prenos Creutzfeld-Jakobove bolezni (CJD) ni možno izključiti.

#### Laboratorijski testi

Pri bolnikih z anamnezo motenega delovanja ščitnice so priporočljive redne preiskave delovanja ščitnice, kot je klinično indicirano.

Poleg laboratorijskih preiskav, ki se običajno uporabljajo pri spremljanju bolnikov z multiplo sklerozo, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Extavia, ob rednih presledkih med zdravljenjem ter, če ni kliničnih simptomov, občasno po zdravljenju, priporočljivo opraviti celotno krvno sliko, diferencialno krvno sliko levkocitov, število trombocitov in biokemične krvne preiskave, vključno s preizkusi delovanja jeter (npr. aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), in  $\gamma$ -glutamilttransferaza).

Pri bolnikih z anemijo, trombocitopenijo ali levkopenijo (samo ali v kateri koli kombinaciji) bo morda potrebno pozornejše spremljanje celotne krvne slike, diferencialne krvne slike in števila trombocitov. Pri bolnikih, pri katerih pride do nevtropenije, je treba pozorno spremljati povišano telesno temperaturo ali pojav okužb. Obstajajo poročila o trombocitopeniji z izrazitim zmanjšanjem števila trombocitov.

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med kliničnimi preskušnji so se pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Extavia, zelo pogosto pojavila asimptomatska zvišanja serumskih transaminaz, ki so bila večinoma blaga in prehodna. Tako kot pri drugih interferonih beta so bili tudi pri prejemnikih zdravila Extavia opisani redki primeri hude okvare jeter, vključno s primeri odpovedi jeter. Najresnejši učinki so se pogosto pojavili pri bolnikih, ki so dobivali še druga zdravila ali snovi z znanimi hepatotoksičnimi učinki in pri bolnikih s sočasnimi boleznimi (npr. metastatsko maligno boleznijo, hudo okužbo in sepsa, zlorabo alkohola).

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okvare jeter. Zvišanje serumskih transaminaz zahteva skrbno nadziranje in preiskavo. Če se transaminaze pomembno zvišajo ali če jih spremljajo klinični simptomi zlatenice, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Extavia. V odsotnosti kliničnih znakov okvare jeter in po normalizaciji jetrnih encimov je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z ustreznim nadaljnjim spremljanjem jetrnega delovanja.

#### Bolezni sečil

Pri uporabi interferona beta pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo, je treba biti previden, bolnike pa pazorno spremljati.

#### Srčne bolezni

Zdravilo Extavia je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo že obstoječe bolezni srca. Pri bolnikih z obstoječimi pomembnimi srčnimi boleznimi, kot so kongestivna srčna odpoved, bolezen koronarnih arterij ali aritmija, je treba spremljati poslabšanje bolezni srca, zlasti pri začetku zdravljenja z zdravilom Extavia.

Zdravilo Extavia nima znane neposredne toksičnosti za srce, vendar je lahko kompleks gripi podobnih simptomov, povezan z uporabo interferonov, za bolnike z obstoječo pomembno boleznijo srca stresen. V postmarketinškem obdobju so prejeli zelo redka poročila o poslabšanju bolezni srca pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca, do katerega je prišlo na začetku zdravljenja z zdravilom Extavia.

Poročali so o redkih primerih kardiomiopatije. Če sumite na povezavo z uporabo zdravila Extavia, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Lahko pride do resnih preobčutljivostnih reakcij (redke, vendar hude akutne reakcije, kot je bronhospazem, anafilaksa in urtikarija). Če so reakcije hude, je treba zdravljenje z zdravilom Extavia prekiniti in ustrezno ukrepati.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Extavia, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Lahko je razširjena in lahko zajame mišično fascijo in maščobe, kar lahko povzroči nastanek brazgotin. Za zdravljenje je včasih potrebno čiščenje in redkeje presaditev kože, zdravljenje pa lahko traja do 6 mesecev.

Če bolnik opazi poškodbo kože, ki je lahko povezana z otekanjem ali vlaženje na mestu injiciranja, mu je treba svetovati, da se pred nadaljevanjem injiciranja zdravila Extavia posvetuje z zdravnikom.

Če ima bolnik več lezij, je treba zdravljenje z zdravilom Extavia do njihove zacelitve prekiniti. Če nekroza ni preveč razširjena, lahko bolniki s posameznimi lezijami nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Extavia, ker je pri nekaterih bolnikih med jemanjem zdravila Extavia prišlo do celjenja nekroze na mestu injiciranja.

Za zmanjšanje tveganja za nekrozo na mestu injiciranja, je treba bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja,
- pri vsakem odmerku zamenjajo mesto injiciranja.

Pogostnost reakcij na mestu injiciranja se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja. V ključni študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so avtoinjektor uporabili pri večini bolnikov. Reakcije in nekroze na mestu injiciranja so v tej študiji opazili redkeje kot v drugih ključnih študijah.

Bolnikov postopek samoinjiciranja je treba redno kontrolirati, zlasti če so se pojavile reakcije na mestu aplikacije.

#### Imunogenost

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih, obstaja možnost nastanka imunogenosti. Za spremljanje nastanka protiteles proti zdravilu Extavia so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih vsake 3 mesece odvzeli vzorce seruma.

V različnih nadzorovanih kliničnih preskušanjih se je pri 23 % do 41 % bolnikov pojavila nevtralizacijska aktivnost interferona beta-1b v serumu, ki so jo potrdili z vsaj dvema zaporednima pozitivnima titroma. 43 % do 55 % teh bolnikov je med poznejšim opazovalnim obdobjem posameznih preskušanj prišlo do konverzije v stabilni antigensko negativni status (na osnovi dveh zaporednih negativnih titrov).

Pojav nevtralizirajoče aktivnosti je povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti, le kar zadeva recidivno aktivnost. Nekatere analize kažejo, da bi bil ta učinek lahko večji pri bolnikih z višjim titrom nevtralizirajoče aktivnosti.

V študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so nevtralizacijsko aktivnost, izmerjeno vsakih 6 mesecev, opazili vsaj enkrat pri 32 % (88) bolnikov, ki so takoj prejeli zdravilo Extavia; med njimi se jih je v triletnem obdobju 47 % (41) vrnilo na negativni status. V tem obdobju razvoj nevtralizacijske aktivnosti ni bil povezan z zmanjšanjem klinične

učinkovitosti (glede na čas do klinično dokončne multiple skleroze (clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in čas do potrjenega napredovanja na lestvici EDSS).

Pojav nevtralizacijske aktivnosti ni bil povezan z novimi neželenimi učinki.

*In vitro* je dokazano, da zdravilo Extavia navzkrižno reagira z naravnim interferonom beta, vendar to ni raziskano *in vivo*; klinični pomen tega ni gotov. Podatkov o bolnikih, pri katerih se je razvila nevtralizacijska aktivnost in so dokončali zdravljenje z zdravilom Extavia, je malo in so nedokončni.

Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja mora temeljiti na kliničnem poteku bolezni, ne pa na prisotnosti nevtralizirajoče aktivnosti.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Učinek uporabe 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) zdravila Extavia vsak drugi dan na presnovo zdravil pri bolnikih z multiplo sklerozo ni znan. Bolniki, ki so dobivali zdravilo Extavia, so dobro prenašali zdravljenje recidivov s kortikosteroidi oz. ACTH, ki je trajalo do 28 dni.

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj zdravila Extavia pri bolnikih z multiplo sklerozo ni priporočljivo uporabljati skupaj z drugimi imunomodulatorji (razen kortikosteroidov ali ACTH).

Poročali so, da interferoni pri ljudeh in živalih zmanjšajo aktivnost jetrnih encimov, odvisnih od citokromalnega sistema P450. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Extavia in zdravil, ki imajo ozek terapevtski indeks in katerih očistek je v največji meri odvisen od jetrnega citokromalnega sistema P450 npr.: antiepileptiki. Dodatna previdnost je potrebna ob sočasni uporabi katerega koli zdravila, ki vpliva na hematopoetski sistem.

Študij medsebojnega delovanja z antiepileptiki niso izvedli.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Informacije o uporabi zdravila Extavia med nosečnostjo so pomanjkljive. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da morda obstaja večje tveganje za spontani splav. Uvedba zdravljenja med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati kontracepcijo. Če bolnica med uporabo zdravila Extavia zanosi ali načrtuje nosečnost, jo je treba seznaniti s potencialnimi nevarnostmi, v poštev pride prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 5.3). Pri bolnicah z visoko stopnjo relapsa je tveganje za resen relaps po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Extavia med nosečnostjo potrebno pretehtati glede na povečano tveganje za spontani splav.

##### Dojenje

Ni znano, ali se interferon beta-1b izloča v materinem mleku. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov zdravila Extavia pri dojenih otrocih se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Extavia.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Z zdravilom Extavia povezani neželeni učinki na osrednje živčevje bi pri dovezetnih bolnikih lahko vplivali na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

- a) Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenijo. Najpogostejši neželeni učinki so kompleks gripi podobnih simptomov (zvišana telesna temperatura, mrzlica, artralgijska, splošno slabo počutje, znojenje, glavobol ali mialgija), do katerih pride predvsem zaradi farmakoloških učinkov zdravila in reakcij na mestu aplikacije. Po uporabi zdravila Extavia pogosto pride do reakcij na mestu aplikacije. Z uporabo 250 mikrogramov (8 milijonov i.e.) zdravila Extavia so statistično pomembno povezane naslednje reakcije: rdečica, otekanje, sprememba barve, vnetje, bolečina, preobčutljivost, nekroza in nespecifične reakcije.

Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titracija odmerka, da bi povečali toleranco za zdravilo Extavia (glejte poglavje 4.2). Bolezenski znaki podobni gripi se lahko zmanjšajo z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pogostnost reakcij na mestu aplikacije se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja.

- b) Spodnja seznama neželenih učinkov temeljita na poročilih iz kliničnih raziskav (*preglednica 1, neželeni učinki in nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav*) in iz postmarketinškega nadzora (*preglednica 2, pogostnost navedb, ki temelji na spontanih prijavih neželenih učinkov zdravila; razvrstitev: zelo pogosto  $\geq 1/10$ , pogosto  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , občasno  $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ , redko  $\geq 1/10,000$  do  $1/1,000$ , zelo redko  $< 1/10,000$ ) uporabe zdravila Extavia. Izkušnje z zdravilom Extavia so pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS) pomanjkljive, zato je mogoče, da neželeni učinki, ki se pojavljajo zelo redko, še niso bili opaženi.*

**Preglednica 1 Neželeni učinki in nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav s pogostnostjo  $\geq 10$  % in ustrezni odstotki pri placebo; statistično značilno povezani neželeni učinki  $< 10$  %**

Organski sistem neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progresivna multipla skleroza (evropska raziskava)	sekundarno progresivna multipla skleroza (severnoameriš- ka raziskava)	recidivno- remitentna multipla skleroza
	Extavia 250 mikrogramov (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>				
Infekcije	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
Absces	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
zmanjšano število limfocitov ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>×Λ◦</sup>	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
zmanjšano absolutno število nevtrofilcev ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>×Λ*◦</sup>	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
zmanjšano število levkocitov ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>×Λ*◦</sup>	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
limfadenopatija	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>				

Organski sistem neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progressivna multipla sklerozo (evropska raziskava)	sekundarno progressivna multipla sklerozo (severnoameriš- ka raziskava)	recidivno- remitentna multipla sklerozo
	Extavia 250 mikrogramov (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
zmanjšana raven glukoze (<55 mg/dl) <sup>×</sup>	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
<b>Psihiatrične motnje</b>				
depresija	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
tesnoba	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
<b>Bolezni živčevja</b>				
glavobol <sup>^</sup>	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
omotica	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
nespečnost	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
migrena	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
parestezija	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
<b>Očesne bolezni</b>				
konjunktivitis	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
motnje vida <sup>^</sup>	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>				
bolečine v ušesu	0 % (1 %)	<1 % (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
<b>Srčne bolezni</b>				
palpitacije *	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
<b>Zilne bolezni</b>				
vazodilatacija	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
hipertenzija <sup>°</sup>	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
okužbe zgornjih dihal	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
sinuzitis	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
stopnjevanje kašlja	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
dispneja *	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
<b>Bolezni prebavil</b>				
driska	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
zaprtje	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
navzeja	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
bruhanje <sup>^</sup>	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
bolečine v trebuhu <sup>°</sup>	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
<b>Bolezni hepatobiliarnega sistema</b>				
zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (SGPT >5-kratna izhodiščna vrednost) <sup>×</sup> <sup>^ * °</sup>	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)

Organski sistem neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progresivna multipla sklerozo (evropska raziskava)	sekundarno progresivna multipla sklerozo (severnoameriš- ka raziskava)	recidivno- remitentna multipla sklerozo
	Extavia 250 mikrogramov (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (SGOT >5-kratna izhodiščna vrednost) × ^ * °	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
kožne motnje	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
izpuščaj ^ °	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
hipertonija °	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
mialgija * °	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
miastenija	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
bolečine v hrbtu	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
bolečine v okončinah	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
<b>Bolezni sečil</b>				
zastoj urina	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	–
pozitiven izvid beljakovin v seču (>1+) ×	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
pogosto uriniranje	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
urinska inkontinenca	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
nuja za mokrenje	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				
dismenoreja	2 % (0 %)	<1 % (<1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
menstruacijske motnje *	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
metroragija	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
impotenca	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
reakcija na injekcijskem mestu (različne vrste) ^ * ° §	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
nekroza na injekcijskem mestu * °	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
gripi podobni simptomi & ^ * °	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
zvišana telesna temperatura ^ * °	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
bolečine	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
bolečine v prsih °	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
periferni edem	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
astenija *	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)

Organski sistem neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progresivna multipla sklerozna (evropska raziskava)	sekundarno progresivna multipla sklerozna (severnoameriš- ka raziskava)	recidivno- remitentna multipla sklerozna
	Extavia 250 mikrogramov (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
mrzlica <sup>^</sup> * °	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
potenje *	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
splošno slabo počutje *	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)
<p>× nenormalen rezultat laboratorijske preiskave</p> <p>^ pomembno povezano z zdravljenjem z zdravilom Extavia pri bolnikih s prvim dogodkom, ki kaže na MS, p&lt;0,05</p> <p>* statistično značilno povezano z uporabo zdravila Extavia pri RRMS, p&lt;0,05</p> <p>° statistično značilno povezano z uporabo zdravila Extavia pri SPMS, p&lt;0,05</p> <p>§ reakcije na mestu injiciranja (različne vrste) sestavljajo vsi neželeni učinki na mestu injiciranja, tj. naslednji učinki: krvavitev na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, masa na mestu injiciranja, nekroza na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja in atrofija na mestu injiciranja</p> <p>&amp; "kompleks gripi podobnih simptomov" pomeni sindrom gripe in/ali kombinacijo vsaj dveh izmed naslednjih neželenih učinkov: povišana telesna temperatura, mrzlica, mialgija, občutek neugodja, potenje.</p>				

Za opis določene reakcije je uporabljen najustreznejši izraz po MedDRA, njegove sopomenke in povezana stanja.

**Preglednica 2 Pogostnost navedb (zelo pogosto  $\geq 1/10$ , pogosto  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , občasno  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ , redko  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ , zelo redko  $< 1/10.000$ ) temelji na spontanih prijavah neželenih učinkov zdravila.**

Organski sistem	Zelo pogosto $\geq 1/10$	Pogosto $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasno $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redko $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, trombocitopenija, levkopenija	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične reakcije
Bolezni endokrinega sistema				hipertiroidizem, hipotiroidizem, motnje ščitnice
Presnovne in prehranske motnje				povečana vrednost trigliceridov v krvi, anoreksija

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosto ≥1/10</b>	<b>Pogosto ≥1/100 do &lt;1/10</b>	<b>Občasno ≥1/1.000 do &lt;1/100</b>	<b>Redko ≥1/10.000 do &lt;1/1000</b>
<b>Psihiatrične motnje</b>			Depresija (glejte poglavje 4.4)	zmedenost, tesnoba, emocionalna labilnost, poskus samomora (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni živčevja</b>				konvulzije
<b>Srčne bolezni</b>				kardiomiopatija, tahikardija, palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>			hipertenzija	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				bronhospazem, dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>			bruhanje, navzeja	pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			povečane vrednosti amino transferaze, povečane vrednosti aspartat amino transferaze.	povečane vrednosti bilirubina v krvi, povečane vrednosti gamaglutamil-transferaze, hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			urtikarija, izpuščaj, pruritus, alopecija	razbarvanje kože
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</b>			mialgija, hipertonijska	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				menstrualne motnje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	znaki, podobni gripi*, mrzlica*, povečana telesna temperatura*, reakcije na mestu injiciranja*, vnetje na mestu injiciranja*, bolečina na mestu injiciranja	nekroza na mestu injiciranja*		bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje, potenje
<b>Preiskave</b>				Zmanjšanje telesne teže

\* pogostnost na temelju kliničnih preskušanj

Za opis določene reakcije je uporabljen najustreznejši izraz po MedDRA, njegove sopomenke in povezana stanja.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Interferon beta-1b so brez resnih neželenih učinkov, ki bi ogrozili vitalne funkcije, dajali odraslim bolnikom z rakom v individualnih odmerkih do 5,500 mikrogramov (176 milijonov i.e.) intravensko trikrat na teden.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferoni, oznaka ATC: L03AB08

Interferoni spadajo v družino citokinov, ki so naravne beljakovine. Njihova molekulska masa je od 15.000 do 21.000 daltonov. Znale so tri glavne skupine interferonov: alfa, beta in gama. Interferoni alfa, beta in gama imajo prekrivajoče se, vendar med seboj različno biološko delovanje. Delovanje interferona beta-1b je omejeno na vrsto, zato najrelevantnejše informacije o farmakologiji interferona beta-1b izvirajo iz raziskav človeških celic v kulturah in iz *in vivo* študij pri ljudeh.

Dokazano je, da interferon beta-1b deluje protivirusno in imunoregulacijsko. Mehanizmi, prek katerih deluje pri multipli sklerozi, niso povsem pojasnjeni. Znano pa je, da se tiste lastnosti interferona beta-1b, ki spreminjajo biološki odziv, posredujejo prek njegovih interakcij s specifičnimi celičnimi receptorji na površini človeških celic. Vezava interferona beta-1b na te receptorje izzove ekspresijo številnih genskih produktov, ki veljajo za mediatorje biološkega delovanja interferona beta-1b. Številne takšne produkte so izmerili v serumski in celični frakciji krvi bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1b. Interferon beta-1b zmanjšuje vezavno afiniteto receptorja interferona gama in povečuje njegovo internalizacijo in degradacijo. Poleg tega interferon beta-1b okrepi zaviralno (supresorsko) delovanje mononuklearnih celic v periferni krvi.

O vplivu zdravila Extavia na srce in ožilje, dihala in delovanje endokrinih organov ni bilo posebnih raziskav.

#### Klinična preskušanja:

##### *Recidivno-remitentna multipla skleroza (RRMS)*

Opravljena je bila ena kontrolirana klinična raziskava zdravila Extavia pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so lahko hodili brez pomoči (izhodiščni EDSS 0 do 5,5). Bolniki, ki so dobivali zdravilo Extavia, so imeli redkejšo (30 %) in manj hude klinične recidive in manj hospitalizacij zaradi bolezni. Poleg tega se je podaljšalo obdobje brez recidiva. Ni dokazov, da bi zdravilo Extavia vplivalo na trajanje recidivov ali na simptome med recidivi, in opazili niso nobenega pomembnega vpliva na napredovanje bolezni pri recidivno-remitentni multipli sklerozi.

##### *Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)*

Narejeni sta bili dve kontrolirani klinični raziskavi z zdravilom Extavia, ki sta skupaj zajeli 1.657 bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (izhodiščni EDSS 3 do 6,5, tj. bolniki so lahko hodili). Bolnikov z blago boleznijo in bolnikov, nezmožnih hoje, niso proučevali. Izsledki obeh raziskav niso konsistentni, kar zadeva primarno končno točko do potrjenega napredovanja, ki pomeni odlog napredovanja invalidnosti.

Prva od njiju je pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Extavia, ugotovila statistično značilen odlog do napredovanja invalidnosti (razmerje tveganja = 0,69, 95 % interval zaupanja (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , kar ustreza 31 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Extavia) in do priklenjenosti na voziček (razmerje tveganja = 0,61, 95 % interval zaupanja (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , kar ustreza 39 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Extavia). Ta vpliv se je nadaljeval med obdobjem opazovanja do 33 mesecev. Učinek zdravljenja se je pojavil pri bolnikih z vsemi raziskovanimi stopnjami invalidnosti in neodvisno od recidivne aktivnosti.

V drugi raziskavi zdravila Extavia pri sekundarno progresivni multipli sklerozi niso opazili odloga do napredovanja invalidnosti. Obstajajo dokazi, da so imeli bolniki v tej raziskavi v celoti manj aktivno bolezen kot v omenjeni prvi raziskavi pri sekundarno progresivni multipli sklerozi.

Z retrospektivno metaanalizo podatkov obeh raziskav so ugotovili statistično značilen celotni učinek zdravljenja ( $p=0,0076$ ; 8 milijonov i.e. zdravila Extavia v primerjavi z vsemi bolniki na placebo).

Retrospektivne analize v podskupinah so pokazale, da je učinek zdravljenja na napredovanje invalidnosti najverjetnejši pri bolnikih, ki imajo aktivno bolezen, preden se začne zdravljenje (razmerje tveganja = 0,72, 95 % interval zaupanja (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , kar ustreza 28 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Extavia pri bolnikih z recidivi ali izrazitim napredovanjem EDSS; 8 milijonov i.e. zdravila Extavia v primerjavi z vsemi bolniki na placebo). Te retrospektivne analize podskupin so pokazale, da lahko recidivi in izrazito napredovanje EDSS (EDSS>1 točko ali >0,5 točke pri EDSS>=6 v zadnjih dveh letih) pomagajo odkriti bolnike z aktivno boleznijo.

V obeh preskušanjih se je pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki so dobivali zdravilo Extavia, pogostnost kliničnih recidivov zmanjšala (30 %). Dokazov, da zdravilo Extavia vpliva na trajanje recidivov, ni.

#### *Enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje multiplo sklerozo*

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom in izvidi magnetno resonančnega slikanja (MRI - *Magnetic Resonance Imaging*), ki kažejo na multiplo sklerozo (vsaj dve klinično tihi leziji na T2-poudarjenem magnetnoresonančnem slikanju) so opravili kontrolirano klinično preskušanje. Vključili so bolnike z monofokalnim (bolnike s kliničnimi znaki ene lezije osrednjega živčevja) in multifokalnim (bolnike s kliničnimi znaki vsaj dveh lezij osrednjega živčevja) začetkom bolezni. Izključena je morala biti kakršna koli bolezen, ki bi boljše ustrezala bolnikovim znakom in simptomom. Ta študija je imela dva dela: s placebom kontroliranemu prvemu delu je sledil vnaprej načrtovan kontrolni del študije. S placebom kontroliran del je trajal 2 leti oziroma do razvoja klinično dokončne multiple skleroze (CDMS - *clinically definite multiple sclerosis*) pri posameznem bolniku, če je ta nastopil prej kot v dveh letih. Po zaključku s placebom kontroliranega dela študije so bolnike vključili v vnaprej načrtovan kontrolni del študije z zdravilom Extavia, da bi ocenili učinke takojšnjega začetka zdravljenja z zdravilom Extavia v primerjavi z odloženim začetkom zdravljenja. Med seboj so primerjali bolnike, ki so bili na začetku naključno razvrščeni na zdravilo Extavia ("skupina s takojšnjim zdravljenjem") ali pa na placebo ("skupina z odloženim zdravljenjem"). Bolniki in preiskovalci niso vedeli, v katero skupino so bili bolniki razvrščeni v začetnem delu.

V delu študije, ki je bil kontroliran s placebom, je zdravilo Extavia statistično in klinično pomembno upočasnilo napredek od prvega kliničnega dogodka do klinično dokončne multiple skleroze (CDMS). Zmanjšanje tveganja je bilo 47-odstotno (razmerje tveganja = 0,53, interval zaupanja = 95 % (0,39, 0,73),  $p < 0,0001$ ). V dveletnem obdobju trajanja študije se je CDMS pojavil pri 45 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, in pri 28 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Extavia (metoda Kaplan-Meier). Zdravilo Extavia je podaljšalo čas do CDMS za 363 dni, od 255 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, na 618 dni pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Extavia (na temelju 25. percentila). Ta učinek zdravljenja je bilo še vedno mogoče opaziti po dodatnem letu spremljanja, ko je bilo zmanjšanje tveganja 41-odstotno (razmerje tveganja=0,59, 95 % interval zaupanja (0,42, 0,83),  $p=0,0011$ ). V triletnem trajanju študije je do CDMS prišlo pri 51 % bolnikov v skupini z odloženim zdravljenjem v primerjavi s 37 % v skupini s takojšnjim zdravljenjem (po metodi Kaplan-Meier). Ohranjen učinek zdravljenja so opažali kljub temu, da je večina bolnikov iz skupine s placebom v tretjem letu študije jemala zdravilo Extavia.

Robustnost učinka zdravljenja je pokazala tudi upočasnitev napredovanja v multiplo sklerozo po merilih po McDonaldu. V dveh letih je bilo zmanjšanje tveganja v skupini placebo 85-odstotno v skupini z zdravilom Extavia 69-odstotno (razmerje tveganja = 0,57, interval zaupanja = 95 % (0,46, 0,71),  $p < 0,00001$ ).

Po treh letih je vnaprej načrtovana vmesna analiza pokazala napredovanje na lestvici EDSS (potrjeno večja ocena na lestvici EDSS za 1,0 ali več, v primerjavi z izhodiščno) pri 24 % bolnikov v skupini z

odloženim zdravljenjem v primerjavi s 16 % bolnikov v skupini s takojšnjim zdravljenjem [razmerje tveganja 0,6, 95 % interval zaupanja (0,39, 0,92),  $p = 0,022$ ]. Podatki ne dokazujejo koristi glede napredovanja invalidnosti pri večini bolnikov, ki so prejeli "takojšnje" zdravljenje. Bolnike še naprej spremljajo, da bi pridobili nadaljnje podatke. Po merilih ocene sposobnosti pri multipli sklerozi (FAMS - *Functional Assessment of MS*) niso opazili izboljšanja kakovosti življenja, ki bi ga lahko pripisali zdravilu Extavia.

Analiza podskupin glede na izhodiščne dejavnike je pokazala dokaze o učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah. Pomembne učinke so dosegli tudi pri bolnikih z manj diseminirano in manj aktivno boleznijo v času prvega dogodka, tveganje do napredovanja do CDMS v dveh letih pri bolnikih z monofokalnim začetkom je bilo pri placebo 47 % in 24 % pri zdravilu Extavia, brez ojačitve z gadolinijem (Gd) 41 % in 20 %, z manj kot 9 lezij T2 39 % in 18 %. Nadaljnja analiza podskupin kaže na veliko tveganje za napredovanje do CDMS v 2 letih pri monofokalnih bolnikih z vsaj 9 lezijami T2 (55-odstotno tveganje pri placebo, 26 % z zdravilom Extavia) ali ojačanjem z Gd (63 % proti 33 %). Pri multifokalnih bolnikih je bilo tveganje za CDMS neodvisno od izhodiščnih rezultatov preiskav MRS. Ti bolniki imajo veliko tveganje za nastanek CDMS, zaradi diseminacije bolezni, za katere dajejo dokaze klinična preskušanja. Vendar je dolgotrajen učinek zgodnjega zdravljenja z zdravilom Extavia neznan tudi pri teh podskupinah z velikim tveganjem, kajti študija je bila namenjena ocenjevanju časa do CDMS, ne pa dolgotrajnega razvoja bolezni. Poleg tega do sedaj ni dobro utemeljene opredelitve bolnika z velikim tveganjem. Vendar je sprejemljivejši konzervativen pristop, to pomeni vsaj 9 hiperintenzivnih lezij T2 v prvi preiskavi in vsaj ena nova T2 ali ena nova lezija po ojačanjem z Gd v naslednji preiskavi, ki je izvedena vsaj 1 mesec po prvi preiskavi. V vsakem primeru je treba možnost zdravljenja upoštevati le pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom je bilo zdravljenje z zdravilom Extavia dobro sprejeto, na kar kaže veliko število bolnikov, ki so zaključili preskušanje (92,8 % v skupini, ki je prejela zdravilo Extavia). Da bi povečali toleranco na zdravilo Extavia, so v študiji pri bolnikih s prvim kliničnim dogodkom odmerki titrirali, na začetku zdravljenja pa so uporabili nesteroidna protivnetna zdravila. Poleg tega so pri večini bolnikov ves čas trajanja študije uporabili avtoinjektor.

#### *RRMS, SPMS in enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje multiplo sklerozo*

Zdravilo Extavia je v vseh študijah multiple skleroze učinkovito zmanjšalo aktivnost bolezni (akutno vnetje v osrednjem živčevju in trajne spremembe tkiva), merjeno z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS). Razmerje med bolezensko aktivnostjo multiple skleroze, merjeno z MRS, in kliničnim izidom trenutno ni povsem jasno.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Koncentracijo zdravila Extavia v serumu so pri bolnikih in prostovoljcih spremljali z ne povsem specifičnim biološkim preizkusom. Največjo koncentracijo v serumu okrog 40 i.e./ml so izmerili od 1 do 8 ur po subkutani injekciji 500 mikrogramov (16,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b. Na temelju različnih raziskav je bil ocenjeni povprečni očistek največ  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , razpolovni čas dispozicijske faze iz seruma pa 5 ur.

Injiciranje zdravila Extavia vsak drugi dan ne povzroči povečanja koncentracije v serumu in kot kaže, se farmakokinetika med zdravljenjem ne spremeni.

Absolutna biološka uporabnost subkutano uporabljenega interferona beta-1b je bila 50 %.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij akutne toksičnosti ni bilo. Ker se glodalci ne odzovejo na človeški interferon beta, so študije ponavljajočih odmerkov naredili na opicah rhesus. Opažali so prehodno hipertermijo, pomembno povečanje števila limfocitov in pomembno zmanjšanje števila trombocitov in segmentiranih nevtrofilcev.

Dolgoročnih študij niso izvajali. Reprodukcijske študije pri opicah rhesus so razkrile maternalno toksičnost in povečano pogostost splavov, ki sta povzročila prenatalno umrljivost. Med preživelimi živalmi niso opazili malformacij. Raziskav o plodnosti ni bilo. Vpliva na estrusni cikel niso ugotovili. Izkušnje z drugimi interferoni nakazujejo možnost okvare moške in ženske plodnosti.

V eni sami študiji genotoksičnosti (Amesov test) niso opazili mutagenega učinka. Študije karcinogenosti ni bilo. Test celične transformacije *in vitro* ni pokazal tumorogenega potenciala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek

humani albumin  
manitol (E421)

#### Vehikel

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Stabilnost po pripravi je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte!

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Prašek

3 ml viala (prozorno steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume (tip I) in zaporko iz aluminija.

#### Vehikel

1,2 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z 1,2 ml vehikla.

#### Velikosti pakiranja

- posamično pakiranje, ki vsebuje 5 vial s praškom in 5 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- posamično pakiranje, ki vsebuje 15 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 45 (3x15) vial s praškom in 45 (3x15) napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Rekonstitucija

Za pripravo liofiliziranega interferona beta-1b za injiciranje je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in iglo ali adapter z iglo za vialo ter vbrizgati 1,2 ml vehikla (raztopina natrijevega klorida, 5,4 mg/ml (0,54 %) raztopina za injekcije) v vialo z zdravilom Extavia. Prašek je treba raztopiti popolnoma, brez pretresanja. Za odmerjanje 250 mikrogramov zdravila Extavia, je treba po rekonstituciji potegniti 1,0 mililiter raztopine iz vialo v brizgo.

### Pregled pred uporabo

Pripravljeno zdravilo je treba pred uporabo pregledati. Pripravljeno zdravilo je brezbarvno do rumenkasto in rahlo opalescentno do opalescentno.

Če vsebuje delce ali je obarvano, se ga ne sme uporabiti, temveč ga je treba zavreči.

### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/08/454/001  
EU/1/08/454/002  
EU/1/08/454/005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

20.05.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25.03.2009