

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Extavia 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Extavia contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b ricombinante per flaconcino*.

Dopo ricostituzione, ciascun ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b ricombinante.

* prodotto per ingegneria genetica da un ceppo di *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere - di colore da bianco a biancastro.

Solvente – soluzione trasparente/incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Extavia è indicato per il trattamento di:

- Pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni.
- Pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Extavia va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

Adulti e adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni

La dose raccomandata di Extavia è di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita (vedere paragrafo 6.6), da iniettare sottocute a giorni alterni.

In generale si raccomanda la titolazione della dose all'inizio del trattamento.

Si consiglia di cominciare con 62,5 microgrammi (0,25 ml) per via sottocutanea a giorni alterni e di aumentare lentamente la dose fino a raggiungere 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni (vedere Tabella A). Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa. Per ottenere una buona efficacia è opportuno arrivare ad una dose di 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni.

Tabella A Schema di titolazione*

Giorno di trattamento	Dose	Volume
1, 3, 5	62,5 microgrammi	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammi	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammi	0,75 ml
≥19	250 microgrammi	1,0 ml

* Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa.

La dose ottimale non è stata chiaramente definita.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Sono disponibili dati di follow-up raccolti nell'ambito di studi clinici controllati fino a 5 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente e fino a 3 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva. Nella sclerosi multipla recidivante-remittente è stata dimostrata l'efficacia del trattamento per i primi due anni. I dati disponibili per i restanti tre anni supportano l'efficacia del trattamento con Extavia per l'intero periodo.

Nei pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, l'efficacia è stata dimostrata per un periodo di tre anni.

Il trattamento non è consigliato nei pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente che abbiano avuto meno di due recidive nei 2 anni precedenti o nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva che non hanno presentato una forma attiva della malattia nei 2 anni precedenti.

Se il paziente non risponde, per esempio si riscontra una progressione costante alla EDSS ("Expanded Disability Status Scale") per 6 mesi, o è necessaria la somministrazione per almeno 3 cicli di ormone adrenocorticotropo (ACTH) o di corticosteroidi nel corso di un anno malgrado la terapia con Extavia, il trattamento con Extavia deve essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici specifici o studi di farmacocinetica su bambini e adolescenti. Tuttavia i pochi dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti dai 12 ai 17 anni d'età che hanno assunto Extavia alla dose di 8,0 milioni di UI per via sottocutanea a giorni alterni è simile a quello osservato negli adulti. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Extavia nei bambini al di sotto di 12 anni d'età e pertanto Extavia non deve essere utilizzato in questa tipologia di pazienti.

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere iniettata sottocute a giorni alterni.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che presentano una grave depressione e/o ideazione suicida (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Pazienti con scompenso epatico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Disturbi del sistema immunitario

La somministrazione di citochine a pazienti con preesistente gammopatia monoclonale è stata associata con lo sviluppo della sindrome da alterata permeabilità capillare sistemica, con sintomatologia shock-simile ed esito fatale.

Patologie dell'apparato gastrointestinale

Durante l'uso di Extavia sono stati osservati casi di pancreatite, spesso associata a ipertrigliceridemia.

Patologie del sistema nervoso

Extavia deve essere somministrato con prudenza nei pazienti che presentano o che hanno presentato disturbi depressivi, in particolare in quelli con precedenti di ideazione suicida (vedere paragrafo 4.3). E' noto che la depressione e l'ideazione suicida si manifestano più frequentemente nei pazienti affetti da sclerosi multipla e in associazione all'uso di interferone. I pazienti in trattamento con Extavia devono segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicida al medico. I pazienti che manifestino depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia con Extavia e trattati adeguatamente. Deve essere considerata la sospensione del trattamento con Extavia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

Extavia deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pregressa storia di convulsioni, nei pazienti in trattamento con antiepilettici, e in particolare nei pazienti con epilessia che non sono adeguatamente controllati con antiepilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Poiché questo medicinale contiene albumina umana, può comportare un rischio potenziale di trasmissione di malattie virali. Il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeld-Jacob (CJD) non può essere escluso.

Test di laboratorio

Nei pazienti con pregressa storia di disfunzione tiroidea si raccomanda di eseguire test di funzionalità tiroidea regolarmente o secondo indicazione clinica.

Prima di iniziare il trattamento con Extavia e ad intervalli regolari in corso di terapia, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con sclerosi multipla devono essere effettuati una conta completa delle cellule ematiche ed una conta leucocitaria differenziale, una conta delle piastrine ed esami chimici del sangue, tra cui i test di funzionalità epatica (ad es. aspartato aminotransferasi o transaminasi sierica glutammico-ossalacetica (SGOT), alanina aminotransferasi o transaminasi sierica glutammico-piruvica (SGPT) e gamma glutamiltransferasi), da ripetere poi periodicamente in assenza di sintomi clinici.

I pazienti con anemia, trombocitopenia o leucopenia (da sole o in qualsiasi combinazione) possono richiedere un monitoraggio più accurato della conta completa delle cellule ematiche, associata a conta differenziale e piastrinica. I soggetti che vanno incontro a neutropenia dovranno essere accuratamente monitorati per la possibile insorgenza di febbre o di infezioni. Si sono avute segnalazioni di trombocitopenia con notevole diminuzione della conta piastrinica.

Patologie epatobiliari

Aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche, nella maggior parte dei casi leggere e transitorie, si sono verificati comunemente in pazienti trattati con Extavia durante gli studi clinici. Come per gli altri interferoni beta, casi di gravi lesioni epatiche, inclusa insufficienza epatica, sono stati riportati in pazienti trattati con Extavia. Gli eventi più gravi si sono presentati spesso in pazienti esposti ad altri medicinali o sostanze note per essere associate con epatotossicità o in presenza di condizione medica di comorbidità (per esempio malattia maligna metastatica, infezione grave e sepsi, abuso di alcool).

I pazienti devono essere controllati per i sintomi di lesione epatica. Il riscontro di un innalzamento delle transaminasi sieriche richiede attenta sorveglianza ed analisi. Si raccomanda di prendere in considerazione la sospensione del trattamento con Extavia in caso di incremento significativo dei livelli o di presenza contemporanea di sintomi clinici, come ad esempio l'ittero. In assenza di evidenza clinica di un danno epatico e dopo normalizzazione dei livelli degli enzimi epatici, si può considerare di riprendere il trattamento effettuando un appropriato monitoraggio delle funzioni epatiche.

Microangiopatia trombotica (TMA) e anemia emolitica (HA)

Casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali, sono stati segnalati con prodotti a base di interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Inoltre, casi di HA non associati a TMA, compresi casi di HA immune, sono stati segnalati con prodotti a base di interferone-beta. Sono stati segnalati casi potenzialmente letali e casi fatali. I casi di TMA e/o di HA sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane fino a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Nel caso di diagnosi di TMA e/o HA, con un sospetto di correlazione con Extavia, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico in caso di TMA) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Extavia.

Patologie renali e urinarie

Si raccomanda di usare cautela e di monitorare attentamente i pazienti con grave insufficienza renale qualora venga loro somministrato interferone beta.

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi durante il trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Extavia.

Patologie cardiache

Extavia deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da preesistenti alterazioni cardiache. I pazienti con significativi disturbi cardiaci preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il possibile peggioramento delle condizioni cardiache, in particolare all'inizio del trattamento con Extavia.

Mentre Extavia non presenta nessuna tossicità cardiaca nota ad azione diretta, i sintomi della sindrome simil-influenzale associati agli interferoni beta possono rivelarsi stressanti per pazienti affetti da significativa malattia cardiaca preesistente. Durante il periodo successivo all'immissione in commercio molto raramente è stato riferito un peggioramento transitorio delle condizioni cardiache all'inizio della terapia con Extavia in soggetti con significativa malattia cardiaca preesistente.

Sono stati riferiti casi di cardiomiopatia. Se ciò dovesse verificarsi e fosse sospettata una correlazione con Extavia, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni di ipersensibilità

Si possono riscontrare reazioni serie di ipersensibilità (reazioni acute gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, Extavia deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

Reazioni nella sede d'iniezione

Nei pazienti in trattamento con Extavia (vedere paragrafo 4.8), sono state segnalate reazioni nella sede di iniezione, comprese infezione e necrosi nella sede di iniezione. La necrosi nella sede di iniezione può essere estesa e può interessare lo strato muscolare così come lo strato adiposo causando quindi la formazione di cicatrici. Occasionalmente sono necessari lo sbrigliamento e, meno frequentemente, un innesto cutaneo e la guarigione può richiedere fino a 6 mesi.

Si debbono avvertire i pazienti di consultare il proprio medico prima di continuare il trattamento con Extavia qualora notino fissurazioni cutanee che possono essere associate con gonfiore o fuoriuscita di liquido dalla sede di iniezione.

Nei pazienti con lesioni multiple Extavia deve essere interrotto fino a guarigione avvenuta. I pazienti con lesioni singole possono continuare il trattamento con Extavia a condizione che la necrosi non sia troppo estesa, poiché alcuni pazienti hanno riscontrato la guarigione delle lesioni cutanee necrotiche mentre erano ancora in trattamento con Extavia.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione e di necrosi nella sede di iniezione è necessario informare il paziente di:

- adottare tecniche di iniezione in asepsi
- alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione.

L'incidenza delle reazioni nella sede d'iniezione può essere ridotta con un autoiniettore. Nello studio pilota con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, è stato usato un autoiniettore nella maggior parte dei casi. Le reazioni e le necrosi nel sito d'iniezione sono state osservate con minore frequenza in questo studio che negli altri studi pilota.

Le procedure di autoiniezione devono essere riverificate periodicamente specialmente nel caso in cui si siano verificate reazioni nella sede d'iniezione.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine per uso terapeutico, è presente un potenziale di immunogenicità. In studi clinici controllati, sono stati raccolti campioni di siero ogni tre mesi per monitorare lo sviluppo di anticorpi ad Extavia.

Nei differenti studi clinici controllati il 23% - 41% dei pazienti ha sviluppato un'attività sierica neutralizzante per l'interferone beta-1b confermata da almeno due titolazioni positive consecutive; il 43% - 55% di questi pazienti è passato a uno stato negativo stabile degli anticorpi (basato su due titolazioni negative consecutive) durante il successivo periodo di osservazione dello studio.

Lo sviluppo di attività neutralizzante è associato ad una riduzione dell'efficacia clinica solo per quanto riguarda l'insorgenza di recidive. Alcune analisi suggeriscono che questa riduzione di efficacia possa essere più pronunciata nei pazienti con alti livelli di attività neutralizzante.

Nello studio condotto con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di una sclerosi multipla, l'attività neutralizzante misurata ogni 6 mesi è stata riscontrata almeno una volta nel 32% (89) dei pazienti trattati subito con Extavia; il 60% (53) di questi pazienti è risultato negativo sulla base dell'ultima valutazione effettuata entro cinque anni. Durante questo periodo lo sviluppo di un'attività neutralizzante è risultato associato ad un significativo aumento di nuove lesioni attive e del volume di lesioni T2 alla risonanza magnetica. Tuttavia questo non è sembrato essere associato alla riduzione dell'efficacia clinica (definita come tempo di sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita [CDMS], tempo di progressione confermata alla EDSS e tasso di ricadute).

Nuovi eventi avversi non sono stati associati allo sviluppo dell'attività neutralizzante.

E' stato dimostrato *in vitro* che Extavia ha una reazione crociata con l'interferone beta naturale. Tuttavia, ciò non è stato indagato *in vivo* e il suo significato clinico è incerto.

Ci sono pochi e incoerenti dati su pazienti che hanno sviluppato attività neutralizzante e che hanno completato il trattamento con Extavia.

La decisione se proseguire o meno il trattamento deve essere basata sull'andamento clinico della malattia piuttosto che sulla positività agli anticorpi neutralizzanti.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè è praticamente "senza sodio".

Individui sensibili al lattice

Il cappuccio copriago removibile della siringa preriempita di Extavia contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Sebbene nel cappuccio non si rilevi alcuna traccia di lattice di gomma naturale, l'uso sicuro della siringa preriempita di Extavia non è stato studiato in individui sensibili al lattice e pertanto vi è un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità che non può essere completamente escluso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'effetto della somministrazione a giorni alterni di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Extavia sul metabolismo di farmaci in pazienti con sclerosi multipla non è noto. La somministrazione, per periodi fino a 28 giorni, di corticosteroidi o di ACTH per la terapia delle recidive è risultata ben tollerata dai soggetti in trattamento con Extavia.

Data la mancanza di esperienza clinica, nei pazienti con sclerosi multipla l'uso concomitante di Extavia e di immunomodulatori diversi dai corticosteroidi o dall'ACTH è sconsigliato.

E' stato segnalato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. E' necessario essere prudenti nei casi in cui Extavia venga somministrato in associazione a farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio gli antiepilettici. Ulteriore cautela deve essere adottata in caso di associazione con farmaci che abbiano effetti sul sistema ematopoietico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Numerosi dati (risultati ottenuti da più di 1 000 gravidanze) derivanti dai registri del farmaco, dai registri nazionali e dall'esperienza post-marketing indica che non vi è un aumentato rischio di anomalie congenite maggiori in seguito ad esposizione prima del concepimento o ad esposizione durante il primo trimestre di gravidanza.

Tuttavia la durata dell'esposizione durante il primo trimestre non è certa, poichè i dati sono stati raccolti quando l'uso di interferone beta era controindicato in gravidanza e il trattamento veniva probabilmente interrotto quando la gravidanza era già in corso e/o confermata. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre è molto limitata.

I dati ottenuti sugli animali (vedere paragrafo 5.3) suggeriscono la possibilità di un aumentato rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte ad interferone beta non può essere adeguatamente valutato con i dati attualmente disponibili, ma i dati al momento non suggeriscono un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Extavia può essere considerato durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio di interferone beta-1b nel latte materno insieme alle caratteristiche chimico/fisiologiche di interferone beta-1b suggeriscono che i livelli di interferone beta-1b escreti nel latte materno umano siano trascurabili. Non sono attesi effetti dannosi sul neonato allattato.

Extavia può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso di Extavia potrebbero influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

All'inizio del trattamento le reazioni avverse sono comuni, ma generalmente queste diminuiscono con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza comprendono un complesso sintomatologico simil-influenzale (febbre, brividi, artralgia, malessere generale, sudorazione, cefalea o mialgia), principalmente dovuti agli effetti farmacologici del medicinale. Dopo somministrazione di Extavia si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Eritema, gonfiore, alterazioni del colorito della cute, infiammazione, dolore, ipersensibilità, infezione, necrosi e reazioni aspecifiche sono state associate significativamente al trattamento con 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Extavia.

Le reazioni avverse più severe segnalate comprendono microangiopatia trombotica (TMA) e anemia emolitica (HA).

In linea generale, si raccomanda una titolazione della dose all'inizio del trattamento al fine di aumentare la tollerabilità di Extavia (vedere paragrafo 4.2). I sintomi simil-influenzali possono essere ridotti anche con la somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei. L'incidenza delle reazioni nel sito d'iniezione può essere ridotta con l'uso di un autoiniettore.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di eventi avversi si basa sui risultati degli studi clinici e sull'osservazione dell'utilizzo di Extavia nel periodo successivo alla commercializzazione (molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/100$, non comune $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, raro $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, molto raro $< 1/10\ 000$). Viene usato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Tabella 1 Reazioni avverse basate sulle segnalazioni derivanti dagli studi clinici e identificate nel periodo successivo alla commercializzazione (frequenze – dove note – calcolate sulla base di dati aggregati derivanti da studi clinici)

Classificazione sistemica organica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1 000, <1/100)	Raro (≥1/10 000, <1/1 000)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Diminuzione conta linfocitaria (<1 500/mm ³) ^e Diminuzione conta globuli bianchi (<3 000/mm ³) ^e Diminuzione conta assoluta neutrofili. (<1 500/mm ³) ^e	Linfoadenopatia, Anemia	Trombocitopenia	Microangiopatia trombotica ^d , comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica ^b	Anemia emolitica ^{a/d}
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche	Sindrome da alterata permeabilità capillare in gammopatia monoclonale pre-esistente ^a
Patologie endocrine		Ipotiroidismo		Iperitiroidismo, Disturbi della tiroide	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento ponderale, Diminuzione ponderale	Aumento della trigliceridemia	Anoressia ^a	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale	Tentativo di suicidio (vedere anche paragrafo 4.4), Instabilità emotiva		Depressione Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Insonnia		Convulsioni		Capogiri
Patologie cardiache		Tachicardia		Cardiomiopatia ^a	Palpitazioni
Patologie vascolari		Iperensione			Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo ^a	Iperensione arteriosa polmonare ^c
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale			Pancreatite	Nausea, Vomito, Diarrea
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanina aminotransferasi (SGPT >5 volte il basale) ^e	Aumento dell'aspartato aminotransferasi (SGOT >5 volte il basale) ^e , Aumento della bilirubinemia	Aumento della gamma-glutamyl-transferasi, Epatite	Danno epatico, Insufficienza epatica ^a	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, Disturbi della pelle	Orticaria, Prurito, Alopecia	Alterazione del colore della cute		

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, Ipertonia, Artralgia				Lupus eritematoso indotto da farmaci
Patologie renali e urinarie	Urgenza di minzione		Sindrome nefrosica, Glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4) ^{a, b}		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia, Impotenza, Metrorragia			Disturbi mestruali
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di iniezione (di vario tipo ^f), Sintomi simil-influenzali (complesso di sintomi ^g), Dolore, Febbre, Brividi, Edema periferico, Astenia	Necrosi nella sede di iniezione, Dolore toracico, Malessere			Sudorazione

^a Reazioni avverse relative solo al periodo successivo alla commercializzazione.

^b Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4).

^c Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito "Ipertensione arteriosa polmonare".

^d Sono stati segnalati casi potenzialmente letali e casi fatali.

^e Anomalia esame di laboratorio

^f 'Reazione nella sede di iniezione (di vario tipo)' comprende tutte le reazioni avverse che si verificano nella sede di iniezione (ad eccezione della necrosi nella sede di iniezione), come ad esempio: atrofia nella sede di iniezione, edema nella sede di iniezione, emorragie nella sede di iniezione, ipersensibilità nella sede di iniezione, infezione nella sede di iniezione, infiammazione nella sede di iniezione, ascesso nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione e reazione nella sede di iniezione.

^g 'Il complesso di sintomi similinfluenzali' denota una sindrome influenzale e/o una combinazione di almeno due eventi avversi tra i seguenti: febbre, brividi, mialgia, malessere, sudorazione.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'interferone beta-1b è stato somministrato a pazienti adulti portatori di neoplasia maligna a dosi individuali fino a 5.500 microgrammi (176 milioni di UI) per via endovenosa tre volte alla settimana senza che si siano verificati eventi avversi gravi che abbiano compromesso le funzioni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB08

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale. Gli interferoni hanno un peso molecolare compreso tra 15.000 e 21.000 Dalton. Sono state identificate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. L'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma possiedono attività biologiche sovrapponibili, ma distinte. Le attività dell'interferone beta-1b sono specie-specifiche e, di conseguenza, le informazioni farmacologiche più pertinenti sull'interferone beta-1b derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi *in vivo* nell'uomo.

Meccanismo d'azione

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede attività sia antivirale sia immunomodulante. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella sclerosi multipla non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico.

Efficacia e sicurezza clinica

Non sono stati effettuati studi specifici riguardo all'influenza di Extavia sui sistemi cardiovascolare e respiratorio e sulla funzionalità degli organi endocrini.

Sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR)

E' stato condotto uno studio clinico controllato sull'uso di Extavia in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente e autonomia deambulatoria (EDSS basale da 0 a 5,5). Nei pazienti trattati con Extavia si è osservata una riduzione della frequenza (30%) e della gravità delle recidive cliniche e del numero di ricoveri legati alla malattia. Inoltre vi era un prolungamento dell'intervallo libero da recidive. Non vi è alcuna prova di un effetto di Extavia sulla durata delle esacerbazioni o sui sintomi presenti nell'intervallo tra le esacerbazioni e non è stato osservato alcun effetto sulla progressione della malattia nella sclerosi multipla recidivante-remittente.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP)

Sono stati condotti due studi clinici controllati con Extavia su 1.657 pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS basale da 3 a 6,5, ovvero pazienti con autonomia deambulatoria). I pazienti con una forma leggera della malattia e pazienti incapaci di camminare non sono stati esaminati. I due studi hanno dimostrato risultati incoerenti per quanto riguarda il tempo finale intercorrente ad una progressione confermata, a rappresentazione di un ritardo della progressione della disabilità.

Uno di questi due studi ha dimostrato per i pazienti trattati con Extavia un ritardo statisticamente significativo nel tempo della progressione della disabilità (Hazard Ratio = 0,69, CI 95% (0,55, 0,86), p=0,0010 corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 31% attribuibile a Extavia) e nel tempo necessario a divenire dipendenti dalla sedia a rotelle (Hazard Ratio = 0,61, CI 95% (0,44, 0,85), p=0,0036 corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 39% attribuibile a Extavia). Tale effetto è continuato durante il periodo di osservazione fino a 33 mesi. L'effetto del trattamento è stato riscontrato nei pazienti a tutti i livelli di disabilità monitorati e indipendentemente dall'attività delle recidive.

Nel secondo studio con Extavia in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva non è stato osservato alcun ritardo nel tempo di progressione della disabilità. Esiste prova che i pazienti compresi in tale studio presentavano una malattia complessivamente meno attiva rispetto ai pazienti dell'altro studio sulla sclerosi multipla secondariamente progressiva.

In meta-analisi retrospettive che comprendevano i dati di entrambi gli studi, è stato osservato un effetto complessivo del trattamento statisticamente significativo ($p=0,0076$; 8,0 milioni di UI di Extavia contro tutti i pazienti trattati con placebo).

Delle analisi retrospettive per sottogruppi hanno evidenziato che un effetto del trattamento sulla progressione della disabilità è più probabile nei soggetti che presentano la malattia in forma attiva prima di intraprendere il trattamento (Hazard Ratio 0,72, CI 95% (0,59, 0,88), $p=0,0011$) corrispondente ad una riduzione del rischio pari al 28% attribuibile a Extavia nei pazienti con recidive o con una progressione EDSS pronunciata, 8,0 milioni di UI di Extavia contro tutti i pazienti trattati con placebo). Da tali analisi retrospettive per sottogruppi non è risultata alcuna evidenza che suggerisse che le recidive, così come una progressione EDSS pronunciata (EDSS >1 punto o >0,5 punto per EDSS ≥ 6 nei due anni precedenti) possano aiutare ad identificare i pazienti con la malattia in forma attiva.

In entrambi gli studi si è osservata una riduzione della frequenza (30%) delle recidive cliniche in pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva trattati con Extavia. Non vi è prova di un possibile effetto di Extavia sulla durata delle esacerbazioni.

Singolo evento demielinizzante indicativo di sclerosi multipla

Uno studio clinico controllato è stato condotto con Extavia in pazienti che avevano manifestato un singolo evento clinico con reperti alla Risonanza Magnetica (RM) indicativi di sclerosi multipla (almeno due lesioni clinicamente silenti nella RM pesata in T2). Sono stati inclusi pazienti con inizio della malattia monofocale o multifocale (vale a dire pazienti con evidenza clinica di una lesione singola o almeno di due lesioni, rispettivamente, del sistema nervoso centrale). È stato necessario escludere eventuali altre patologie, diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente. Questo studio prevedeva due fasi, una controllata verso placebo seguita da una seconda fase pre-pianificata di follow-up. La fase controllata con placebo è durata due anni o fino a quando il paziente sviluppava sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), a seconda di ciò che si verificava per primo. Dopo la fase controllata con placebo, i pazienti sono entrati nella fase pianificata di follow-up con Extavia per valutare gli effetti dell'inizio immediato rispetto a quello ritardato del trattamento con Extavia, paragonando i pazienti inizialmente randomizzati ad Extavia ("gruppo di trattamento immediato") con quelli randomizzati a placebo ("gruppo di trattamento ritardato"). Pazienti e sperimentatori sono rimasti all'oscuro per quanto riguardava l'assegnazione al trattamento iniziale.

Nella fase controllata con placebo, Extavia ha ritardato in misura statisticamente significativa e clinicamente rilevante la progressione dal primo evento clinico alla sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), corrispondente ad una riduzione del rischio del 47% (Hazard Ratio 0,53, CI 95% (0,39, 0,73), $p<0,0001$). Nell'ambito dei due anni di studio, la CDMS è stata osservata nel 45% dei pazienti assegnati al gruppo placebo, contro il 28% dei pazienti assegnati al gruppo Extavia (stime di Kaplan-Meier). Con Extavia il tempo intercorso fino allo sviluppo della CDMS era aumentato di 363 giorni: dai 255 giorni del gruppo trattato con placebo ai 618 giorni del gruppo trattato con Extavia (basato sul 25° percentile). Questo effetto era ancora evidente dopo l'anno aggiuntivo di follow-up quando la riduzione del rischio è risultata del 41% (Hazard Ratio 0,59, intervallo di confidenza 95% (0,42, 0,83), $p=0,0011$). Durante questo periodo di studio di tre anni, la CDMS è stata osservata nel 51% dei pazienti del gruppo di trattamento ritardato rispetto al 37% del gruppo di trattamento immediato (stime di Kaplan-Meier). La persistenza dell'effetto è stata osservata nonostante che la maggior parte dei pazienti del gruppo placebo era trattata con Extavia nel terzo anno dello studio.

La robustezza dell'effetto del trattamento è stato dimostrato anche dal ritardo della progressione verso la sclerosi multipla secondo i criteri di McDonald. In due anni, il rischio è stato 85% nel gruppo trattato con placebo e 69% in quello trattato con Extavia (Hazard Ratio 0,57, CI 95% (0,46, 0,71), $p < 0,00001$).

Dopo tre anni, un'analisi ad interim pre-pianificata ha mostrato una progressione alla EDSS (aumento confermato alla EDSS maggiore o uguale all'1% rispetto al basale) verificatasi nel 24% dei pazienti del gruppo di trattamento ritardato rispetto al 16% del gruppo di trattamento immediato [Hazard Ratio 0,6; intervallo di confidenza 95% (0,39, 0,92), $p = 0,022$]. Non c'è evidenza di beneficio in termini di progressione confermata della disabilità nella maggior parte dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento "immediato". Il follow-up dei pazienti sta continuando per fornire nuovi dati. Non è stato osservato alcun beneficio attribuibile ad Extavia sulla qualità di vita (misurata dalla FAMS: "Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index").

L'analisi dei sottogruppi secondo i fattori basali ha dimostrato un'efficacia sostanziale in tutti i sottogruppi studiati. Sono stati ottenuti effetti particolarmente significativi nei pazienti con malattia meno disseminata e meno attiva al momento del primo evento. Il rischio di progressione a CDMS entro i primi due anni nei pazienti con inizio monofocale era del 47% per quelli trattati con placebo e del 24% per quelli trattati con Extavia, senza intensificazione con gadolinio (Gd) 41% e 20%, con meno di 9 lesioni T2 39% e 18%. Altre analisi di sottogruppi hanno indicato un alto rischio di progressione verso la CDMS entro 2 anni nei pazienti con manifestazioni monofocali e almeno 9 lesioni T2 (55% di rischio con placebo, 26% con Extavia) o intensificazione con Gd (63% vs 33%). Nei pazienti con manifestazioni multifocali, il rischio di CDMS era indipendente dai referti della RM basale, indicanti un alto rischio di CDMS a causa della disseminazione della malattia sulla base di dati clinici. Tuttavia, l'effetto a lungo termine del trattamento precoce con Extavia è sconosciuto anche in questi sottogruppi ad alto rischio, in quanto lo studio è stato ideato soprattutto per stabilire il tempo di progressione verso la CDMS piuttosto che l'evoluzione a lungo termine della malattia. Inoltre, non esiste una definizione universalmente accettata per un paziente ad alto rischio, anche se un approccio più cauto è di accettare almeno 9 lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione con intensificazione con gadolinio (Gd) nella scansione di follow-up almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

La terapia con Extavia è stata ben accettata nello studio condotto con pazienti con un singolo evento clinico, come dimostrato dall'alta percentuale di completamento dello studio (92,8% nel gruppo trattato con Extavia). Per aumentare la tollerabilità di Extavia nello studio condotto con pazienti con un primo evento clinico, la dose è stata titolata e all'inizio del trattamento sono stati somministrati medicinali antinfiammatori non steroidei. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha usato un autoiniettore per tutta la durata dello studio.

SMRR, SMSP e singolo evento demielinizzante indicativo di SM

In tutti gli studi sulla sclerosi multipla, Extavia è risultato efficace nel ridurre l'attività della malattia (infiammazione acuta a livello del sistema nervoso centrale e alterazioni permanenti dei tessuti) secondo quanto osservato da imaging con risonanza magnetica. Il rapporto fra l'attività della malattia nella sclerosi multipla misurata da imaging con risonanza magnetica e l'esito clinico non è ancora del tutto chiaro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli sierici di Extavia sono stati rilevati in pazienti e volontari per mezzo di un saggio biologico che non era completamente specifico. Tra 1 e 8 ore dopo iniezione sottocutanea di 500 microgrammi (16,0 milioni di UI) di interferone beta-1b sono stati osservati livelli sierici massimi di circa 40 UI/ml. Da vari studi è stato possibile stimare che le velocità medie di "clearance" e le emivite delle fasi di eliminazione dal siero erano al massimo $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ e 5 ore, rispettivamente.

La somministrazione di Extavia iniettato a giorni alterni non determina un incremento dei livelli sierici e la farmacocinetica non sembra variare durante la terapia.

La biodisponibilità assoluta dell'interferone beta-1b somministrato sottocute era approssimativamente del 50%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di tossicità acuta. Poiché i roditori non reagiscono all'interferone beta umano, studi con dosi ripetute sono stati effettuati su scimmie Rhesus. Sono stati osservati ipertermia transitoria, un innalzamento significativo dei linfociti ed un decremento significativo delle piastrine e dei neutrofili segmentati.

Non sono stati condotti studi a lungo termine. Studi sulla riproduzione nelle scimmie Rhesus hanno evidenziato tossicità materna e un aumento della percentuale di aborti, che danno luogo a mortalità prenatale. Non si sono riscontrate malformazioni negli animali sopravvissuti.

Non sono state condotte sperimentazioni sulla fertilità. Non si è osservata alcuna influenza sul ciclo dell'estro nella scimmia. L'esperienza con altri interferoni indica un potenziale di compromissione della fertilità maschile e femminile.

In uno studio singolo di genotossicità (test di Ames) non è stato osservato alcun effetto mutageno. Studi di carcinogenesi non sono stati condotti. Un test di trasformazione cellulare *in vitro* non ha fornito indicazione di potenziale tumorigeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Albumina umana
Mannitolo (E421)

Solvente

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione del solvente fornito menzionato nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità del prodotto pronto per l'uso per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino da 3 ml (vetro trasparente tipo I) con tappo in gomma butilica (tipo I) e sigillo in alluminio contenente 300 microgrammi (9,6 milioni UI) di polvere (interferone beta-1b ricombinante).

Solvente

Siringa graduata (tacche a 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) preriempita da 2,25 ml (vetro tipo I) contenente 1,2 ml di solvente.

Confezioni

- Confezione contenente 5 flaconcini con polvere e 5 siringhe preriempite di solvente
- Confezione contenente 14 flaconcini con polvere e 14 siringhe preriempite di solvente
- Confezione contenente 15 flaconcini con polvere e 15 siringhe preriempite di solvente
- Confezione contenente 14 flaconcini con polvere e 15 siringhe preriempite di solvente

- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento contenente 42 (3x14) flaconcini con polvere e 42 (3x14) siringhe preriempite di solvente
- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento contenente 45 (3x15) flaconcini con polvere e 45 (3x15) siringhe preriempite di solvente
- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento contenente 42 (3x14) flaconcini con polvere e 45 (3x15) siringhe preriempite di solvente

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il cappuccio copriago della siringa preriempita di Extavia contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Pertanto il cappuccio copriago può contenere lattice di gomma naturale che non deve essere maneggiato da individui sensibili a questa sostanza.

Ricostituzione

Per ricostituire la polvere si deve usare la siringa preriempita di solvente con un ago o un adattatore per flaconcino, e iniettare 1,2 ml di solvente (sodio cloruro 5,4 mg/ml (0,54%) soluzione iniettabile) nel flaconcino di Extavia. La polvere si deve disciogliere completamente senza agitare. Dopo la ricostituzione, si deve aspirare 1,0 ml di soluzione dal flaconcino nella siringa per la somministrazione di 250 microgrammi di Extavia.

Ispezione prima dell'uso

Si deve controllare visivamente il prodotto ricostituito prima dell'uso. Il prodotto ricostituito è incolore fino a colore giallo chiaro e da leggermente opalescente a opalescente.

Si deve scartare il medicinale se contiene particelle in sospensione o se è di colore alterato.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/454/008-014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2008
Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali. La presentazione dello PSUR di Extavia è allineato con il prodotto di riferimento, Betaferon, fino a diversa comunicazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).