

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Extavia indeholder 300 mikrogram (9,6 mio. IE) rekombinant interferon beta-1b pr. hætteglas*.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml 250 mikrogram (8 mio. IE) rekombinant interferon beta-1b.

* Produceret med genteknologi fra *Escherichia coli*-stammen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver - hvidt til off-white.

Solvens – klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Extavia er indiceret til behandling af:

- Patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, der er alvorlig nok til at berettige til intravenøs behandling med kortikosteroider, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten bedømmes til at være i højrisikogruppen for at udvikle klinisk definitiv dissemineret sklerose (se pkt. 5.1).
- Patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose, som har haft to eller flere relapser inden for de seneste to år.
- Patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose med aktiv sygdom, vist ved relapser.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Extavia skal påbegyndes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Voksne og unge fra 12-17 år

Den anbefalede dosis af Extavia er 250 mikrogram (8 millioner IE) svarende til 1 ml rekonstitueret injektionsvæske (se pkt. 6.6) injiceret subkutant hver anden dag.

Generelt anbefales dosistitrering ved behandlingsstart.

Dosis bør ved behandlingsstart være 62,5 mikrogram (0,25 ml) subkutant hver anden dag, som langsomt øges til en dosis på 250 mikrogram (1,0 ml) hver anden dag (se Tabel A). Titreringsperioden kan justeres, hvis der forekommer nogen tegn på bivirkninger. En dosis på 250 mikrogram (1,0 ml) hver anden dag bør tilstræbes for at opnå tilstrækkelig effekt.

Tabel A Skema til dosistitrering*

Behandlingsdag	Dosis	Volumen
1, 3, 5	62,5 mikrogram	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogram	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogram	0,75 ml
≥19	250 mikrogram	1,0 ml

* Titreringsperioden kan justeres, hvis der forekommer signifikante bivirkninger.

Extavias optimale dosering er ikke endeligt fastlagt.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang tid patienten skal behandles. Der foreligger opfølgninger fra kontrollerede kliniske forsøg af patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose i op til 5 år og af patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose i op til 3 år. Der er en bevist effekt ved behandling i de første 2 år af patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose. Ifølge tilgængelige data for de følgende tre år har Extavia en vedvarende behandlingseffekt i hele perioden.

Der er en bevist effekt i en periode på 3 år hos patienter med et enkelt klinisk tilfælde, der tyder på dissemineret sklerose.

Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose, som har haft færre end 2 relapser i de forudgående 2 år, eller til patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose, som ikke har haft aktiv sygdom i de forudgående to år.

Extaviabehandlingen seponeres, hvis patienten ikke reagerer på behandlingen, f.eks. hvis der sker en stadig progression af Expanded Disability Status Scale (EDSS) i 6 måneder, eller der inden for 1 år har været behov for mindst 3 supplerende behandlinger med adrenokortikotrop hormon (ACTH) eller kortikosteroider til trods for behandling med Extavia.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede offentliggjorte data antyder dog, at sikkerhedsprofilen hos unge i 12-17-års-alderen, som behandles med 8 millioner IE Extavia subkutant hver anden dag, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne. Der foreligger ingen data om brugen af Extavia hos børn under 12 år, og Extavia bør derfor ikke anvendes til denne patientgruppe.

Administration

Den rekonstituerede injektionsvæske skal injiceres subkutant hver anden dag.
For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med aktuell, alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Patienter med dekompenseret leversygdom. (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Forstyrrelser i immunsystemet

Administration af cytokiner til patienter, der lider af monoklonal gammopati, er blevet forbundet med udvikling af systemisk kapillær lækage-syndrom med choklignende symptomer og dødelig udgang.

Gastrointestinale sygdomme

Tilfælde af pankreatitis blev observeret ved brug af Extavia, ofte i forbindelse med hypertriglyceridæmi.

Sygdomme i nervesystemet

Extavia skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller aktuelle depressive symptomer især til de patienter, som forudgående tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Det er kendt, at depression og selvmordstanker kan opstå med øget frekvens hos patienter med dissemineret sklerose og i forbindelse med brug af interferon. Patienter, der behandles med Extavia, skal rådes til straks at meddele symptomer på depression og/eller selvmordstanker til deres læge. Patienter, der udviser tegn på depression, bør monitoreres nøje under behandlingen med Extavia og behandles hensigtsmæssigt, og seponering af Extavia bør overvejes (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Extavia bør administreres med forsigtighed til patienter med krampeanfald i anamnesen, til patienter, der er i behandling med antiepileptika, og særligt til patienter med epilepsi, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette lægemiddel indeholder humant albumin og har dermed en potentiel risiko for at overføre virale sygdomme. Risiko for overførsel af Creutzfeld-Jacobs sygdom kan ikke udelukkes.

Laboratorietests

Regelmæssige thyroideaftestprøver anbefales til patienter med thyroideaforstyrrelser i anamnesen eller efter klinisk indikation.

Ud over de laboratorietests, som normalt er nødvendige til monitorering af patienter med dissemineret sklerose, anbefales fuldstændig blodtælling og differentialtælling af hvide blodceller og blodpladetal samt blodkemi, herunder leverfunktionstests (f.eks. aspartat aminotransferase serum glutamin-oxsalsyre transaminase (SGOT), alanin aminotransferase serum glutamat pyruvat transaminase (SGPT) og gamma-glutamyltransferase) før behandlingen indledes med regelmæssige intervaller efter Extavia-behandlingen og med mellemrum derefter, hvis der ikke foreligger nogen kliniske symptomer.

Det kan blive nødvendigt at intensivere monitoreringen af det totale blodcelletal med differential- og blodpladetal hos patienter, der lider af anæmi, thrombocytopeni og/eller leukopeni. Patienter, som udvikler neutropeni, skal monitoreres tæt for udvikling af feber eller infektion. Der er rapporteret thrombocytopeni med store fald i blodpladetal.

Sygdomme i lever og galdeveje

Asymptomatiske stigninger i serumtransaminaser, der i de fleste tilfælde var milde og forbigående, forekom under kliniske studier hyppigt hos patienter, der blev behandlet med Extavia. Som ved andre beta-interferoner er der indberettet tilfælde af alvorlige leverskader, herunder leversvigt, hos patienter i behandling med Extavia. De alvorligste tilfælde forekom ofte hos patienter, i behandling med andre lægemidler eller stoffer, der er kendt for at være forbundet med levertoksicitet eller ved andre samtidige medicinske tilstande (f.eks. metastaserende malignitet, alvorlig infektion og sepsis eller alkoholmisbrug).

Patienten bør monitoreres for tegn på leverskade. Stigninger i forekomsten af serum-transaminaser bør føre til nøje monitorering og undersøgelse. Det bør overvejes at stoppe behandlingen med Extavia, hvis koncentrationerne stiger signifikant, eller hvis der er kliniske symptomer på f.eks. gulsot. Hvis der ikke er klinisk påvist leverbeskadigelse, og når leverenzymerne er normaliseret, kan det overvejes at genoptage behandlingen med en passende kontrol af leverfunktionerne.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) og hæmolytisk anæmi (HA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (fx konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytaltal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erythrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytaltal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Derudover er tilfælde af HA, der ikke er forbundet med TMA, inklusive immun HA, blevet indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Livstruende og dødelige tilfælde er blevet indrapporteret. Tilfælde af TMA og/eller HA er blevet indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Hvis TMA og/eller HA diagnosticeres, og der er formodning om en forbindelse til Extavia, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes i tilfælde af TMA), og omgående seponering af Extavia anbefales.

Sygdomme i nyre og urinveje

Når patienter med svært nedsat nyrefunktion behandles med interferon beta, bør der udvises forsigtighed og en nøje monitorering bør overvejes.

Nefrotisk syndrom

Der er indberettet tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefrepatier inklusive kollaberende fokal segmental glomeruloskleritis (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membran glomerulopati (MGN) under behandling med beta-interferonprodukter. Hændelserne blev rapporteret på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet og kan opstå efter flere års behandling med beta-interferon. Det anbefales at udføre periodisk monitorering for tidlige symptomer, fx ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion, især hos patienter med øget risiko for nyresygdom. Hurtig behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og det skal overvejes at seponere Extavia.

Hjertesygdomme

Extavia skal også anvendes med forsigtighed til patienter, som lider af hjertesygdomme, Patienter med tidligere alvorlig hjertesygdom, som for eksempel kongestivt hjertesvigt, lidelser i kranspulsåren eller arytmi, bør monitoreres for forværring af den kardiologiske tilstand, især under den indledende behandling med Extavia.

Extavia har ikke nogen direkte kardiotoxicitet, men symptomer på det influenzalignende syndrom, som forbindes med beta-interferoner, kan vise sig at belaste patienter med tidligere alvorlige hjertesygdomme. I perioden efter markedsføringen er der modtaget meget sjældne rapporter om forbigående forværret hjertetilstand ved behandlingsstart med Extavia hos patienter med tidligere hjertesygdom.

Der er rapporteret om tilfælde af kardiomyopati. Hvis dette opstår, og der er formodning om en forbindelse til Extavia, bør behandlingen seponeres.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan forekomme alvorlige overfølsomhedsreaktioner (svære, akutte reaktioner som bronkospasmer, anafylakse og urticaria). Hvis reaktionerne er svære, bør Extavia-behandlingen seponeres, og passende medicinsk behandling indledes.

Reaktioner på injektionsstedet

Der er rapporteret om reaktioner på injektionsstedet, inklusive infektion på injektionsstedet og nekrose på injektionsstedet hos patienter, som bruger Extavia (se pkt. 4.8). Nekrosen på injektionsstedet kan være omfattende og kan involvere både muskelfascie og fedt og kan derfor give ardannelse. Debridering og mindre hyppigt hudtransplantation kan i nogle tilfælde blive nødvendig, og heling kan tage op til 6 måneder.

Hvis patienten oplever bristning af huden, som kan være forbundet med opsvulmen eller drænage af væske fra injektionsstedet, bør patienten rådgives til at søge læge, før injektionerne med Extavia fortsættes.

Hvis patienten har flere læsioner, bør behandlingen med Extavia seponeres, indtil læsionerne er helet. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte på Extavia, hvis nekrosen ikke er alt for omfattende, da nogle patienter har oplevet heling af nekrose på injektionsstedet, mens de stadig anvendte Extavia.

For at minimere risikoen for infektion på injektionsstedet og nekrose på injektionsstedet, bør patienten anbefales at:

- anvende en aseptisk injektionsteknik
- skifte injektionssted for hver dosis.

Brug af en autoinjektor kan reducere forekomsten af reaktioner på injektionsstedet. I det pivotale studie med patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på dissemineret sklerose, anvendte størstedelen af patienterne en autoinjektor. Reaktioner på injektionsstedet samt nekrose blev observeret mindre hyppigt i dette studie end i de andre pivotale studier.

Patientens selv-injektionsprocedure bør gennemgås regelmæssigt, især hvis der er opstået reaktioner på injektionsstedet.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der en mulighed for immunogenicitet. Der blev indsamlet serumprøver i kontrollerede kliniske forsøg hver 3. måned for at monitorere udviklingen af antistoffer mod Extavia.

I de forskellige, kontrollerede kliniske forsøg udviklede mellem 23 % og 41 % af patienterne neutraliserende aktivitet mod interferon beta-1b i serum, bekræftet ved mindst 2 efterfølgende positive titreringer. Mellem 43 % og 55 % af disse patienter gik over til en stabil, negativ antistofstatus (baseret på to negative titreringer i træk) i løbet af det pågældende studies efterfølgende observationsperiode.

Udvikling af neutraliserende aktivitet er associeret med en reduktion i den kliniske effekt, men kun hvad angår relapsaktivitet. Nogle analyser antyder, at denne virkning kan være mere udtalt hos patienter med højere titreringsniveauer af neutraliserende aktivitet.

I studiet med patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på dissemineret sklerose, sås neutraliserende aktivitet (målt hver 6. måned) hos 32 % (89) af patienterne behandlet med Extavia. 60 % (53) af disse patienter vendte tilbage til negativ status baseret på den sidste tilgængelige vurdering inden for 5-års perioden. I denne periode var udviklingen af neutraliserende aktivitet forbundet med en signifikant øgning i nye aktive læsioner og T2-læsionsbyrden set ved magnetisk resonansscanninger (MRI). Det var tilsyneladende ikke forbundet med en reduktion i den kliniske effekt (med hensyn til tidsrummet før klinisk definitiv dissemineret sklerose [CDMS], tid for bekræftet EDSS-progression og attackfrekvens).

Nye bivirkninger er ikke blevet relateret til udviklingen af neutraliserende aktivitet.

Det er blevet vist *in vitro*, at Extavia krydsreagerer med naturlig interferon beta. Dette er dog ikke blevet undersøgt *in vivo*, og den kliniske betydning er usikker.

Data fra patienter, som har udviklet neutraliserende aktivitet og har afsluttet behandlingen med Extavia, er sparsomme og utilstrækkelige.

Beslutningen om at fortsætte eller seponere behandlingen bør baseres på klinisk sygdomsaktivitet frem for neutraliserende aktivitetsstatus.

Indholdsstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Personer med overfølsomhed overfor latex

Beskyttelseshætten på Extavias fyldte injektionssprøjter indeholder et derivat af naturgummi-latex. Selvom der ikke kan måles naturgummi-latex i hætten, er sikkerheden ved brugen af fyldte injektionssprøjter ikke undersøgt hos personer, som er overfølsomme overfor latex. En mulig risiko for overfølsomhedsreaktioner kan derfor ikke udelukkes fuldstændigt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Virkingen på lægemiddelmetabolismen af 250 mikrogram (8 mio. IE) Extavia - givet hver anden dag til patienter med dissemineret sklerose - er ukendt. Kortikosteroid- eller ACTH-behandling af relaps er i perioder på op til 28 dage har været vel tolereret hos patienter, der fik Extavia.

Grundet manglende klinisk erfaring med patienter med dissemineret sklerose bør Extavia ikke anvendes sammen med andre immunomodulatorer end kortikosteroider eller ACTH.

Det er blevet rapporteret, at interferoner reducerer aktiviteten af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når Extavia anvendes samtidig med medikamenter, der har et smalt terapeutisk indeks, og som hovedsageligt er afhængige af cytokrom P450-systemet til clearance. f.eks. antiepileptika. Der bør udvises yderligere forsigtighed ved enhver samtidig brug af medicin, som har en virkning på det hæmatopoetiske system.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor mængde data (flere end 1 000 graviditetsudfald) fra interferon beta registre, nationale registre og erfaringer efter markedsføringen, indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser, ved eksponering inden konception eller ved eksponering under første trimester af graviditeten.

Der er dog usikkerhed om varigheden af eksponering under første trimester, fordi data blev samlet da interferon beta var kontraindiceret under graviditet og behandlingen sandsynligvis er blevet afbrudt, da graviditeten er blevet opdaget og/eller bekræftet. Erfaringer med eksponering under det andet og tredje trimester er meget begrænsede.

Baseret på data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontane aborter hos gravide kvinder eksponeret for interferon beta kan ikke evalueres tilstrækkeligt på baggrund af nuværende tilgængelige data, men data tyder indtil videre ikke på øget risiko.

Hvis klinisk nødvendigt kan anvendelse af Extavia under graviditet overvejes.

Amning

Den begrænsede information om interferon beta-1b udskillelse i human mælk sammenholdt med de kemiske/fysiologiske egenskaber ved interferon beta antyder, at niveauer af interferon beta-1b, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige påvirkninger hos det ammende nyfødte barn/spædbarn.

Extavia kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke foretaget undersøgelser vedrørende fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hos modtagelige patienter kan brugen af Extavia påvirke centralnervesystemet og nedsætte evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger er almindelige ved behandlingsstart, men de aftager generelt ved fortsat behandling. De hyppigst forekommende bivirkninger er et kompleks af influenzalignende symptomer (feber, kuldegysninger, ledsmerter, ubehag, perspiration, hovedpine eller muskelsmerter), som hovedsagelig skyldes lægemidlets farmakologiske effekt, samt reaktioner ved injektionsstedet. Der opstod ofte reaktioner ved injektionsstedet efter administrering af Extavia. Rødme, hævelse, misfarvning, inflammation, smerte, overfølsomhed, infektion, nekrose og uspecifikke reaktioner var signifikant forbundet med Extaviadosen 250 mikrogram (8,0 millioner IE).

De alvorligste bivirkninger, der er indrapporteret, inkluderer trombotisk mikroangiopati (TMA) og hæmolytisk anæmi (HA).

Generelt anbefales dosistitrering ved behandlingsstart for at øge tolerabiliteten over for Extavia (se pkt. 4.2). Influenzalignende symptomer kan også reduceres ved administrering af ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Antallet af reaktioner på injektionsstedet kan reduceres ved brug af en autoinjektor.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående bivirkningstabeller er baseret på rapporter fra kliniske forsøg og fra overvågning efter markedsføring (meget almindelig $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelig $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$, sjælden $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$ og meget sjælden $< 1/10\ 000$). De mest relevante MedDRA-termer er anvendt til at beskrive en bestemt bivirkning, dens synonymer samt relaterede tilstande.

Tabel 1 Bivirkninger baseret på rapporter fra kliniske studier og set efter markedsføringen (hyppighed - hvis kendt - beregnet på data fra de samlede kliniske forsøg.)

Systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Hyppighed ikke kendt
Blod og lymfesystem	Reduceret lymfocytælling ($< 1\ 500/\text{mm}^3$) ^e , Reduceret antal hvide blodlegemer ($< 3\ 000/\text{mm}^3$) ^e , Reduceret absolut neutrofilælling ($< 1\ 500/\text{mm}^3$) ^e	Lymphadenopati, Anæmi	Trombocytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^d , herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom ^b	Hæmolytisk anæmi ^{a/d}
Immunsystemet				Anafylaktiske reaktioner	Kapillær lækage-syndrom ved eksisterende monoklonal gammopati ^a
Det endokrine system		Hypothyroidisme		Hypertyroidisme, thyroideaforstyrrelser	
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning, vægttab	Forhøjede triglycerider i blodet	Anoreksi ^a	
Psykiske forstyrrelser		Konfusion	Selvordsforsøg (se også pkt. 4.4), følelsesmæssig labilitet		Depression, angst
Nervesystemet	Hovedpine, Søvnløshed		Kramper		Svimmelhed
Hjerte		Takykardi		Kardiomyopati ^a	Palpitation
Vaskulære sygdomme		Hypertension			Vasodilatation
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø		Bronkospasme ^a	Pulmonal arteriel hypertension ^c
Mave-tarmkanalen	Mavesmerter			Pankreatitis	Kvalme, Opkastning, Diarré
Lever og galdeveje	Øget alaninaminotransferase (ALAT > 5 gange baseline) ^e	Øget aspartataminotransferase (ASAT > 5 gange baseline) ^e , Forhøjet bilirubin i blodet	Forhøjet gamma-glutamyl-transferase, hepatitis	Lever-skade, Leversvigt ^a	
Hud og subkutane væv	Udslæt, Hudlidelse	Urticaria, Pruritus, Alopeci	Misfarvning af huden		

Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, Hypertoni, Artralgi				Lægemiddelin duceret lupus erythematosus
Nyrer og urinveje	Imperiøs vandladning		Nefrotisk syndrom, Glomerulosklerose (se pkt. 4.4) ^{a, b}		
Det reproduktive system og mammae		Menoragi, Impotens, Metrorrhagia			Menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet	Reaktion ved injektionsstedet (forskellige typer ¹), Influenzalign. symptomer (complex ^g), Smerter, Feber, Kuldegysninger, Perifert ødem, Asteni	Nekrose ved injektionssted, Brystsmerter, Ubehag			Perspiration

^a Bivirkninger observeret alene efter markedsføring.

^b Klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater (se pkt. 4.4).

^c Klasserelateret bivirkning for interferon-præparater: se ”pulmonal arteriel hypertension” nedenfor.

^d Livstruende og/eller dødelige tilfælde er blevet indrapporteret.

^e Unormal laboratorieprøve

^f ”Reaktion ved injektionsstedet (forskellige typer¹)” omfatter alle bivirkninger, der opstår ved injektionsstedet (undtagen nekrose ved injektionsstedet), dvs. følgende termer: atrofi ved injektionsstedet, ødem ved injektionsstedet, blødning ved injektionsstedet, overfølsomhed ved injektionsstedet, infektion ved injektionsstedet, inflammation ved injektionsstedet, absces ved injektionsstedet, smerte ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet.

^g ”Influenzalign. symptomkompleks” omfatter influenzasyndrom og/eller en kombination af mindst to bivirkninger af feber, kuldegysninger, myalgi, utilpashed, perspiration.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Interferon beta-1b er blevet givet til voksne cancerpatienter i doser på op til 5.500 mikrogram (176 millioner IE) intravenøst 3 gange om ugen, uden at der opstod alvorlige bivirkninger på vitale funktioner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, interferoner, ATC-kode: L03AB08

Interferoner hører til gruppen af cytokiner, der er naturligt forekommende proteiner. Interferoner har en molekylvægt, der varierer fra 15,000 til 21,000 Dalton. Der er identificeret 3 større grupper interferoner: alfa, beta og gamma. Interferon alfa, interferon beta og interferon gamma har overlappende og alligevel forskellige biologiske virkninger. Virkningerne af interferon beta-1b er artsspecifikke, og derfor er den mest relevante farmakologiske information udledt fra undersøgelser på dyrkede humane celler eller fra humane *in vivo*-studier.

Virkningsmekanisme

Interferon beta-1b har vist sig at besidde både antivirale og immunregulerende egenskaber. Det er ikke klart, ved hvilken mekanisme interferon beta-1b virker hos patienter med dissemineret sklerose. Men det vides, at interferon beta-1b's biologiske responsmodificerende egenskaber formidles gennem interaktioner med specifikke cellereceptorer, der findes på overfladen af humane celler. Bindningen af interferon beta-1b til disse receptorer starter en produktion af forskellige genetiske produkter, som menes at formidle interferon beta-1b's biologiske virkning. En del af disse genetiske produkter er blevet målt i serum og i cellulære fraktioner fra blod fra patienter, der er blevet behandlet med interferon beta-1b. Interferon beta-1b nedsætter bindingsaffiniteten og øger internaliseringen og nedbrydningen af interferon-gamma receptorerne. Interferon beta-1b øger også den suppressive effekt af de mononukleære celler i det perifere blod.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er ikke foretaget særskilte undersøgelser af Extavias indvirkning på det kardiovaskulære system, respirationssystemet eller de endokrine organers funktion.

Recidiverende-remitterende dissemineret sklerose (RR-DS)

Der blev udført én kontrolleret klinisk undersøgelse af Extavia til patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose, som var i stand til at gå uden hjælp (EDSS-baselineværdier på 0-5,5). Hos patienter, som fik Extavia, var der en reduktion i hyppigheden (30 %) og sværheden af kliniske relapser og i antallet af hospitalsindlæggelser på grund af sygdommen. Ydermere gik der længere tid mellem relapserne. Extavias virkning på varigheden af relapserne eller på symptomerne mellem relapserne er ikke blevet påvist, og der blev ikke observeret nogen signifikant virkning på udviklingen af recidiverende-remitterende dissemineret sklerose.

Sekundær progressiv dissemineret sklerose (SP-DS)

Der blev udført to kontrollerede kliniske studier af Extavia. Forsøgene involverede i alt 1657 patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose (EDSS-baselineværdier på 3-6,5, dvs. patienter, som var i stand til at gå). Patienter med en mild grad af sygdommen og patienter, der ikke var i stand til at gå, var ikke inkluderet i undersøgelsen. Resultaterne af de to studier var ikke konsekvente hvad angik det primære endepunkts tid til bekræftet progression, som repræsenterer forsinkelse af progression til invaliditet.

En af de to studier viste en statistisk signifikant forsinkelse til progression af invaliditet (risikoforhold = 0,69, 95 % konfidensinterval (0,55, 0,86), $p=0,0010$, svarende til 31 % risikoreduktion som følge af Extavia) og forsinkelse til kørestolsafhængighed (risikoforhold = 0,61, 95 % konfidensinterval (0,44, 0,85), $p=0,0036$, svarende til 39 % risikoreduktion som følge af Extavia) hos patienter, som fik Extavia. Denne virkning fortsatte i løbet af observationsperioden, som var op til 33 måneder. Behandlingens virkning viste sig hos samtlige patienter på alle de invaliditetsniveauer, der blev undersøgt, og var uafhængig af relapsaktivitet.

I det andet studie med Extavia til patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose blev der ikke observeret forsinkelse til invaliditetsprogression. Noget tyder på, at sygdommen generelt var mindre aktiv hos de patienter, som deltog i dette studie, end hos patienter i det andet studie af sekundær progressiv dissemineret sklerose.

I retrospektive metaanalyser, som omfattede data fra begge studier, blev der påvist en statistisk signifikant samlet behandlingseffekt ($p=0,0076$; 8,0 millioner IE Extavia sammenlignet med alle placebo-patienter).

Retrospektive analyser hos undergrupper viste, at en virkning af behandlingen mod invaliditetsprogression er mest sandsynlig hos patienter med aktiv sygdom inden behandlingens påbegyndelse (risikoforhold = 0,72, 95 % konfidensinterval (0,59, 0,88), $p=0,0011$, svarende til 28 % risikoreduktion som følge af Extavia hos patienter med relapser eller udtalt EDSS-progression, 8,0 millioner IE Extavia sammenlignet med alle placebo-patienter). Disse retrospektive undergruppeanalyser pegede i retning af, at relapser så vel som udtalt EDSS-progression (EDSS >1 point eller >0,5 point for EDSS ≥ 6 i de forudgående to år) kan medvirke til at identificere patienter med aktiv sygdom.

I begge studier var der en reduktion (30 %) i hyppigheden af kliniske relapser hos patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose. Det er ikke påvist, at Extavia påvirker varigheden af relapserne.

Enkelt demyeliniserende hændelse som tyder på dissemineret sklerose

Et kontrolleret klinisk forsøg med Extavia blev udført med patienter med en enkelt klinisk hændelse og MR-scanningskarakteristika (Magnetic Resonance), som tydede på dissemineret sklerose (mindst to klinisk ikkesymptomgivende læsioner i den T2-vægtede MR-scanning). Patienter med monofokal eller multifokal udløsning af sygdommen blev inkluderet (dvs. patienter med klinisk evidens for hhv. en enkelt eller mindst to læsioner i centralnervesystemet). Andre sygdomme end dissemineret sklerose, som bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes. Dette studie bestod af to faser: en placebokontrolleret fase efterfulgt af en planlagt opfølgingsfase. Den placebokontrollerede fase varede i 2 år, eller indtil patienten udviklede klinisk definitiv dissemineret sklerose, afhængig af hvilken hændelse, der indtraf først. Efter den placebokontrollerede fase overgik patienterne til en planlagt opfølgingsfase med Extavia med henblik på at evaluere effekten af øjeblikkelig versus forsinket påbegyndelse af behandling med Extavia, og sammenholde patienter, som ved start blev randomiseret til Extavia ("øjeblikkelig behandlingsgruppe") eller til placebo ("forsinket behandlingsgruppe"). Patienter og investigatorene forblev blindede indtil allokation af initialbehandlingen.

I den placebokontrollerede fase forsinkede Extavia progressionen fra den første kliniske hændelse til klinisk definitiv dissemineret sklerose (CDMS) statistisk signifikant og klinisk betydningsfuldt svarende til en risikoreduktion på 47 % (Hazard Ratio = 0,53, 95 % konfidensinterval (0,39, 0,73), $p<0,0001$). I studieperioden på to år forekom CDMS hos 45 % af placebo-gruppen sammenlignet med 28 % af Extaviagrupperne (Kaplan-Meier-bedømmelser). Extavia forlængede tiden til CDMS med 363 dage fra 255 dage i placebo-gruppen til 618 dage i Extaviagrupperne (baseret på 25. percentiler). Denne behandlingseffekt var stadig tydelig efter det efterfølgende år med opfølgning, hvor risikoreduktionen var 41 % (Hazard Ratio = 0,59, 95 % konfidensinterval (0,42, 0,83), $p=0,0011$). Inden for studieperioden på tre år forekom CDMS hos 51 % af patienterne i den forsinkede behandlingsgruppe sammenlignet med 37 % i den "øjeblikkelige behandlingsgruppe" (Kaplan-Meier-bedømmelser). Der blev observeret en fortsat behandlingseffekt, selv om størstedelen af patienterne fra placebo-gruppen blev behandlet med Extavia i det tredje studieår.

Behandlingens effekt sås også på den forsinkede progression til dissemineret sklerose efter McDonald-kriterierne. Over 2 år var risikoen 85 % i placebo-gruppen og 69 % i Extaviagrupperne (Hazard Ratio = 0,57, 95 % konfidensinterval (0,46, 0,71), $p<0,00001$).

Efter 3 år viste en interimanalyse, der var fastlagt forud, en EDSS-progression (bekræftet stigning i EDSS på mere end eller lig med 1,0 sammenlignet med baseline) hos 24 % af patienterne i den forsinkede behandlingsgruppe sammenlignet med 16 % i den øjeblikkelige behandlingsgruppe [Hazard Ratio = 0,6, 95 % konfidensinterval (0,39, 0,92), p=0,022]. Hos størstedelen af patienterne var en øjeblikkelig behandling ikke en beviselig fordel med hensyn til bekræftet invaliditetsudvikling. Opfølgningen af patienterne fortsætter for at tilvejebringe yderligere data. Der sås ingen fordel i forbindelse med Extavia med hensyn til livskvaliteten (som den er målt efter FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

Analyser af undergrupper på basis af baselinefaktorer påviste en effekt i alle vurderede undergrupper. Der sås også signifikant effekt hos patienter med mindre dissemineret og mindre aktiv sygdom på tidspunktet for første hændelse. Risikoen for progression til CDMS over 2 år hos patienter med monofokal debut var 47 % for placebo og 24 % for Extavia, uden gadolinium(Gd-)forstærkning 41 % og 20 %, med færre end 9 T2-læsioner 39 % og 18 %. Yderligere analyser af undergrupper viste en høj risiko for progression til CDMS inden for 2 år hos monofokale patienter med mindst 9 T2-læsioner (55 % risiko for placebo, 26 % for Extavia) eller Gd-forstærkning (63 % mod 33 %). Hos multifokale patienter var risikoen for CDMS uafhængig af MR-scanningsfundene ved baseline, hvilket tyder på en høj risiko for CDMS på grund af dissemineringen af sygdommen, baseret på kliniske resultater. Langtidspåvirkningen af tidlig behandling med Extavia kendes imidlertid ikke, heller ikke i disse højrisikoundergrupper, da studiet primært var designet til at bedømme tiden til CDMS frem for sygdommens udvikling på langt sigt. Desuden er der for øjeblikket ikke nogen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ tilgang er at acceptere mindst 9 T2-hyperintense læsioner på den initiale scanning, og mindst én ny T2 eller én ny Gd-forstærket læsion på en opfølgningsscanning, som tages mindst én måned efter den initiale scanning. I alle tilfælde bør behandling kun overvejes for patienter, som klassificeres som værende i højrisikogruppen.

Behandlingen med Extavia blev godt modtaget i studiet med patienter med en enkelt klinisk hændelse, hvilket underbygges af et højt antal patienter, som fuldførte studiet (92,8 % i Extaviagruppen). For at øge tolerabiliteten for Extavia i studiet med patienter med en første klinisk hændelse blev der anvendt dosistitrering, og der blev givet ikkesteroidale antiinflammatoriske lægemidler i starten af behandlingen. Desuden anvendte størstedelen af patienterne en autoinjektor under studiet.

RR-DS, SP-DS og en enkelt klinisk hændelse, der tyder på DS

I alle studier af dissemineret sklerose viste Extavia sig effektivt at reducere sygdomsaktivitet (akut inflammation i centralnervesystemet og permanente vævsændringer), målt ved brug af magnetisk resonans scanning (MRI). Forholdet mellem sygdomsaktiviteten i forbindelse med dissemineret sklerose målt med MRI og det kliniske udfald er på nuværende tidspunkt ikke fuldstændigt klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Extaviakoncentrationerne i serum blev fulgt hos patienter og hos raske frivillige ved hjælp af et bioassay, der ikke var fuldstændig specifikt. Maksimumværdier i serum var ca. 40 IE/ml 1-8 timer efter subkutan injektion af 500 mikrogram (16,0 millioner IE) interferon beta-1b. På baggrund af data fra adskillige studier er den gennemsnitlige clearance estimeret til $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, og den gennemsnitlige halveringstid for fordelingsfasen i serum var 5 timer.

Administration af Extavia hver anden dag medfører ikke forhøjet serumkoncentration, og det synes ikke at påvirke farmakokinetikken.

Den absolutte biotilgængelighed af subkutan anvendt interferon beta-1b var ca. 50 %.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke foretaget studier af akut toksicitet. Der er udført flerdosisstudier på rhesusaber, idet humant interferon beta ikke har effekt på gnavere. Der blev observeret forbigående hypertermi, signifikant øget lymfocytaltal, signifikant fald i trombocytaltal og segmenterede neutrofile granulocytter.

Der er ikke udført langtidsundersøgelser. Reproduktionsstudier på rhesusaber viste toksicitet hos moder og øget aborthyppighed, hvilket resulterede i prænatal mortalitet. Der blev ikke observeret misdannelser hos de overlevende dyr.

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser. Der er ikke set påvirkning af abernes hormoncyklus. Erfaringer med andre interferoner antyder, at begge køns fertilitet muligvis kan forringes.

I et enkelt genotoksicitetsstudie (Ames test) blev der ikke observeret mutagen effekt. Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier. En *in vitro*-celletransformationstest indikerede ikke potentiale for tumorudvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Humant albumin
Mannitol (E421)

Opløsningsmiddel

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end den medfølgende solvens, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Imidlertid er brugsstabilitet blevet påvist i 3 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

3 ml (type I glas) klart hætteglas med en butylgummiprop (type I) og en aluminiumskapsel indeholdende 300 mikrogram (9,6 millioner IE) (rekombinant interferon beta-1b) pulver.

Solvens

2,25 ml gradueret (med doseringsafmærkning ved: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) fyldt injektionssprøjte (type I glas) med 1,2 ml solvens.

Pakningsstørrelser

- Pakning indeholdende 5 hætteglas med pulver og 5 fyldte injektionssprøjter med solvens.
- Pakning indeholdende 14 hætteglas med pulver og 14 fyldte injektionssprøjter med solvens.
- Pakning indeholdende 15 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med solvens.
- Pakning indeholdende 14 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med solvens.

- 3-måneders multipakning indeholdende 42 (3x14) hætteglas med pulver og 42 (3x14) fyldte injektionssprøjter med solvens.
- 3-måneders multipakning indeholdende 45 (3x15) hætteglas med pulver og 45 (3x15) fyldte injektionssprøjter med solvens.
- 3-måneders multipakning indeholdende 42 (3x14) hætteglas med pulver og 45 (3x15) fyldte injektionssprøjter med solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Beskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder et derivat af naturgummi-latex. Beskyttelseshætten kan derfor indeholde naturgummi-latex og bør ikke håndteres af personer, som er overfølsomme over for denne substans.

Rekonstitution

For at rekonstituere pulveret før injektion anvendes den fyldte injektionssprøjte med solvens og en kanyler eller en adapter til hætteglas til injektion af 1,2 ml af denne solvens (5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol.) natriumchlorid injektionsvæske i Extaviahætteglasset. Pulveret skal opløses helt uden at blive rystet. Efter rekonstitution suges 1,0 ml af opløsningen fra hætteglasset op i injektionssprøjten til indgivelse af 250 mikrogram Extavia.

Inspektion før brug

Det rekonstituerede produkt skal undersøges visuelt før brug. Det rekonstituerede produkt er farveløst til lysegult og lettere opaliserende til opaliserende.

Lægemidlet skal kasseres før brug, hvis det indeholder partikler eller er misfarvet.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/08/454/008-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2008

Dato for seneste fornyelse: 20. maj 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Østrig

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Extavias PSUR-cyklus vil stemme overens med den, der gælder for krydsreference-lægemidlet Betaferon, indtil andet specificeres.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
interferon beta-1b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 300 mikrogram (9,6 mio. IE) interferon beta-1b.
1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mio. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Solvens: Natriumchlorid, vand til injektionvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

5 hætteglas med pulver og 5 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

14 hætteglas med pulver og 14 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

15 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

14 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan brug efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabilitet er påvist i 3 timer ved 2 °C - 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/454/008	15 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med solvens
EU/1/08/454/010	5 hætteglas med pulver og 5 fyldte injektionssprøjter med solvens
EU/1/08/454/011	14 hætteglas med pulver og 14 fyldte injektionssprøjter med solvens
EU/1/08/454/013	14 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med solvens

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Extavia

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
interferon beta-1b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 300 mikrogram (9,6 mio. IE) interferon beta-1b.
1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mio. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Solvens: Natriumchlorid, vand til injektionvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

3-måneders multipakning: 42 (3 pakninger med 14) hætteglas med pulver og 42 (3 pakninger med 14) fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

3-måneders multipakning: 45 (3 pakninger med 15) hætteglas med pulver og 45 (3 pakninger med 15) fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

3-måneders multipakning: 42 (3 pakninger med 14) hætteglas med pulver og 45 (3 pakninger med 15) fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan brug efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabilitet er påvist i 3 timer ved 2 °C – 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/454/009	3-måneders multipakning bestående af 45 hætteglas med pulver og 45 fyldte injektionssprøjter med solvens.
EU/1/08/454/012	3-måneders multipakning bestående af 42 hætteglas med pulver og 42 fyldte injektionssprøjter med solvens.
EU/1/08/454/014	3-måneders multipakning bestående af 42 hætteglas med pulver og 45 fyldte injektionssprøjter med solvens.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Extavia

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
interferon beta-1b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 300 mikrogram (9,6 mio. IE) interferon beta-1b.
1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mio. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Solvens: Natriumchlorid, vand til injektionvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

14 hætteglas med pulver og 14 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens. Delpakning af 3-måneders multipakning. Må ikke sælges separat.

15 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens. Delpakning af 3-måneders multipakning. Må ikke sælges separat.

14 hætteglas med pulver og 15 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens. Delpakning af 3-måneders multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan brug efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabilitet er påvist i 3 timer ved 2 °C - 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/454/009	3-måneders multipakning bestående af 45 hætteglas med pulver og 45 fyldte injektionssprøjter med solvens.
EU/1/08/454/012	3-måneders multipakning bestående af 42 hætteglas med pulver og 42 fyldte injektionssprøjter med solvens.
EU/1/08/454/014	3-måneders multipakning bestående af 42 hætteglas med pulver og 45 fyldte injektionssprøjter med solvens.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Extavia

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver til injektionsvæske, opløsning
interferon beta-1b
Subkutan brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution anbefales øjeblikkelig anvendelse. Brugsstabilitet er påvist i 3 timer ved 2 °C - 8 °C.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 mikrogram (8,0 mio. IE)/ml efter rekonstitution.

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNING MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Solvens til rekonstitution af Extavia.
1,2 ml natriumchlorid injektionsvæske 5,4 mg/ml.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Læs indlægssedlen inden brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Extavia.
Til subkutan brug efter rekonstitution.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,2 ml natriumchlorid injektionsvæske 5,4 mg/ml

6. ANDET

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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning interferon beta-1b

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Extavia
3. Sådan skal du tage Extavia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Bilag - Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte lægemidlet

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Extavia?

Extavia er en type medicin, der kaldes interferon, som bruges til at behandle dissemineret sklerose. Interferoner er proteiner, der dannes af kroppen, og som hjælper immunsystemet med at bekæmpe fx luftvejsinfektioner.

Sådan virker Extavia

Dissemineret sklerose (DS) er en kronisk sygdom, der rammer centralnervesystemet (CNS), især hjernens og rygmargens funktion. Betændelsestilstanden ved dissemineret sklerose nedbryder det beskyttende lag (myelin) rundt om nerverne i centralnervesystemet, så nerverne ikke længere kan fungere korrekt (demyelinering).

Den nøjagtige årsag til dissemineret sklerose er ukendt. En unormal reaktion på kroppens immunsystem menes at spille en vigtig rolle i den proces, der skader centralnervesystemet.

Beskadigelse på centralnervesystemet kan ske ved et dissemineret skleroseanfald (atak). Det kan være midlertidigt invaliderende, i form af fx gangbesvær. Symptomerne kan helt eller delvist forsvinde igen.

Interferon beta-1b har vist sig at ændre immunsystemets reaktion og bidrage til at hæmme sygdomsaktivitet.

Hvordan hjælper Extavia med at bekæmpe din sygdom?

Enkelt klinisk hændelse, der antyder, at man er i højrisikogruppen for at udvikle dissemineret sklerose: Extavia har vist sig at forsinke sygdommen i at udvikle sig til definitiv dissemineret sklerose.

Recidiverende-remitterende dissemineret sklerose: Patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose har periodevis anfald eller opblussen (attakker eller relapser), under hvilke symptomerne bliver mærkbart værre. Extavia har vist sig at mindske antallet af anfald og gøre dem mindre alvorlige. Det reducerer også antallet af hospitalsindlæggelser, der forårsages af sygdommen, og forlænger perioden uden opblussen.

Sekundær progressiv dissemineret sklerose: I nogle tilfælde har patienter med recidiverende/remitterende dissemineret sklerose erfaret at deres symptomer forstærkes, og at de udvikler en anden form for dissemineret sklerose, der kaldes progressiv dissemineret sklerose. Dermed befinder patienten sig i en situation, hvor sygdommen langsomt forværres, uanset om den blusser op eller ej. Extavia kan reducere antallet og sværhedsgraden af anfaldene og sinke sygdommens forværring.

Hvad bruges Extavia til?

Extavia skal bruges til patienter

- ▶ **som har oplevet symptomer for første gang, som tyder på en høj risiko for at udvikle dissemineret sklerose.** Din læge vil udelukke andre årsager, som kan forklare symptomerne, før du bliver behandlet.
- ▶ **som lider af recidiverende-remitterende dissemineret sklerose, der blusser op mindst to gange inden for de sidste to år.**
- ▶ **som lider af sekundær progressiv dissemineret sklerose med aktiv sygdom, som har vist sig ved opblussen.**

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Extavia

Brug ikke Extavia

- **hvis du er allergisk** over for naturligt eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Extavia (angivet i afsnit 6).
- **hvis du lider af alvorlig depression og/eller selvmordstanker** (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” og afsnit 4 ”Bivirkninger”).
- **hvis du har en alvorlig leversygdom** (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”, ”Brug af anden medicin sammen med Extavia” og afsnit 4 ”Bivirkninger”).

► **Kontakt din læge**, hvis noget af det ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Extavia:

- **Hvis du har monoklonal gammopati.** Dette er en defekt i immunsystemet, hvor et unormalt protein er til stede i blodet. Der kan opstå problemer med dine små blodkar (kapillærer) ved brug af lægemidler som Extavia (systemisk kapillær lækage-syndrom). Dette kan fremkalde shock (kollaps) og medføre død.
- **Hvis du har/har haft en depression eller tidligere har haft selvmordstanker.** Din læge vil følge dig tæt under behandlingen. Hvis din depression og/eller selvmordstanker er alvorlige, vil du ikke blive behandlet med Extavia (se også ”Brug ikke Extavia”).
- **Hvis du nogensinde har haft krampeanfald, eller hvis du tager medicin mod epilepsi** (antiepileptika), vil din læge følge din behandling tæt (se også ”Brug af anden medicin sammen med Extavia” og afsnit 4 ”Bivirkninger”).
- **Hvis du har alvorlige nyreproblemer**, kan din læge vælge at måle din nyrefunktion under behandlingen.
- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for latex.** Beskyttelseshætten på den fyldte sprøjte indeholder et stof, der er afledt af naturgummi-latex. Beskyttelseshætten kan derfor indeholde naturgummi-latex.

Du skal oplyse din læge om følgende, mens du tager Extavia:

- **Hvis du får symptomer som kløe over hele kroppen, hvis dit ansigt og/eller din tunge svulmer op, eller hvis du pludselig får åndenød.** Dette kan være symptom på en alvorlig allergisk reaktion, der kan udvikle sig til en livstruende tilstand.
- **Hvis du føler dig betydelig mere trist eller mere håbløs end før behandlingen med Extavia, eller hvis du får selvmordstanker.** Hvis du bliver deprimeret, mens du er i behandling med Extavia, kan du få brug for særskilt behandling, og din læge vil følge dig tæt og kan også overveje at stoppe din behandling. Hvis du lider af alvorlig depression og/eller selvmordstanker, vil du ikke blive behandlet med Extavia (se også ”Brug ikke Extavia”).
- **Hvis du bemærker usædvanlige blå mærker, hvis du bløder voldsomt efter at være kommet til skade, eller hvis du mener, at du får mange infektioner.** Det kan være symptomer på et fald i antallet af dine blodlegemer eller i antallet af blodplader i dit blod (celler, som hjælper blodet med at størkne). Du kan have behov for, at din læge følger dig nærmere.
- **Hvis du mister appetitten, føler dig træt, får kvalme, kaster op flere gange, og især hvis du bemærker kløe over hele kroppen, huden eller at det hvide i øjnene bliver gulligt, samt hvis du får tendens til blå mærker.** Disse symptomer kan være tegn på problemer med din lever. Forsøg med patienter, der fik Extavia har vist, at der kan forekomme ændringer i levertallene. Som ved andre beta-interferoner er der i sjældne tilfælde indberettet alvorlige leverskader, herunder tilfælde af leversvigt, hos patienter, der blev behandlet med Extavia. De mest alvorlige tilfælde blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med andre lægemidler eller som led i sygdomme, som påvirker leveren (fx alkoholmisbrug og alvorlig infektion).
- **Hvis du får symptomer som fx uregelmæssig hjerterytme (puls), hævede ankler eller ben eller får åndenød.** Dette kan være tegn på hjertemuskel sygdom (kardiomyopati), som er rapporteret hos patienter, der bruger Extavia.
- **Hvis du får mavesmerter, der går om mod ryggen, og/eller føler dig syg eller har feber.** Dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), som er blevet registreret ved brug af Extavia. Dette er ofte forbundet med en stigning af visse fedtstoffer i blodet (triglycerider).
 - ▶ **Stop brugen af Extavia og kontakt straks din læge,** hvis du oplever et eller flere af disse symptomer.

Andre ting der skal overvejes ved brug af Extavia:

- **Du skal have foretaget blodprøver** for at bestemme antallet af dine blodlegemer, din blodkemi og dine leverenzymmer. Selvom du ikke har nogle nævneværdige symptomer, skal disse prøver tages, **før du begynder at bruge Extavia, regelmæssigt efter Extavia-behandlingernes påbegyndelse, og derefter periodisk under behandlingen**. Blodprøverne vil være en tilføjelse til andre prøver, der normalt tages for at følge din disseminerede sklerose.
- **Hvis du har en hjertesygdom, kan de influenzalignende symptomer, der forekommer i starten af behandlingen, være belastende for dig**. Extavia skal anvendes med forsigtighed, og din læge vil følge dig for at konstatere, om hjertelidelsen forværres, især i starten af behandlingen. Extavia har i sig selv ingen direkte indvirkning på hjertet.
- **Din skjoldbruskkirtelfunktion vil blive kontrolleret** regelmæssigt, eller når som helst din egen læge finder det nødvendigt af andre årsager.
- **Extavia indeholder humant albumin og kan derfor medføre risiko for at overføre virussygdomme**. En risiko for overførsel af Creutzfeldt-Jacobs sygdom kan ikke udelukkes.
- **Under behandling med Extavia kan din krop producere stoffer, som kaldes neutraliserende antistoffer**, som kan reagere mod Extavia. Det er endnu ikke klart, om disse neutraliserende antistoffer nedsætter behandlingens effektivitet. Det er ikke alle patienter, der producerer neutraliserende antistoffer, og det er p.t. ikke muligt at forudsige, hvilke patienter, der producerer dem.
- **Under behandling med Extavia kan der opstå nyreproblemer inkl. ardannelse (glomerulosklerose), som kan nedsætte din nyrefunktion**. Din læge vil muligvis kontrollere din nyrefunktion.
- **Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer**. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Extavia. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.
- **Under behandlingen kan der opstå bleg eller gul hud, eller mørkfarvet urin, eventuelt ledsaget af usædvanlig svimmelhed, træthed eller kortåndethed**. Dette kan være symptomer på en nedbrydning af røde blodlegemer. Det kan ske flere uger til flere år efter start af behandling med Extavia. Din læge vil muligvis tage nogle blodprøver. Fortæl din læge om anden medicin, du tager samtidig med Extavia.

Reaktion ved indsprøjtningsted

Under Extavia-behandlingen vil du sandsynligvis observere nogle reaktioner ved indsprøjtningstedet. Symptomerne omfatter rødme, hævelse, ændring i hudfarve, betændelse, smerte og overfølsomhed. Infektion omkring injektionsstedet og nedbrudt hud og ødelagt væv (nekrose) er rapporteret mindre hyppigt. Reaktioner ved indsprøjtningstedet aftager sædvanligvis med tiden.

Nedbrudt hud og ødelagt væv ved indsprøjtningstedet kan medføre ardannelse. Hvis det er udbredt, kan det blive nødvendigt at fjerne fremmede materialer og dødt væv (debridering,) og mindre hyppigt er det nødvendigt at foretage hudtransplantationer. Helingen kan tage op til 6 måneder.

For at reducere risikoen for reaktioner, som fx en infektion eller ødelagt væv, ved indsprøjtningstedet skal du

- bruge en steril (aseptisk) indsprøjtningsteknik,
- skifte indsprøjtningsted for hver indsprøjtning (se bilaget ”Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte lægemidlet”).

Hvis du bruger en autoinjektor og skifter injektionssteder, kan reaktioner ved indsprøjtningstedet forekomme mindre hyppigt. Det kan din læge eller sygeplejersken fortælle dig mere om.

Hvis huden brister i forbindelse med hævelse, eller hvis det væsker fra indsprøjtningsstedet:

- ▶ **Stop Extaviainsprøjtningerne**, og kontakt din læge.
- ▶ **Hvis du kun har ét ømt indsprøjtningssted** (sår) **og bristningen** af hud og ødelæggelsen af væv (nekrose) **ikke er alt for udbredt, kan du fortsætte brugen af Extavia.**
- ▶ **Hvis du har mere end et ømt indsprøjtningssted** (flere sår), skal du holde op med at tage Extavia, indtil din hud er helet.

Din læge vil regelmæssigt kontrollere, hvordan du tager indsprøjtningen, især hvis du har haft reaktioner ved indsprøjtningsstedet.

Børn og unge

Der er ikke udført formelle kliniske forsøg med børn og teenagere.

De begrænsede, offentliggjorte data antyder dog, at Extavia har samme grad af sikkerhed hos børn og teenagere mellem 12 og 17 år som hos voksne. Extavia frarådes til børn under 12 år, da der ikke findes nogen oplysninger for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Extavia

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Der er ikke udført formelle undersøgelser af, om Extavia indvirker på eller påvirkes af andre lægemidler.

Med undtagelse af medicin, der modvirker betændelse (kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH)), frarådes det at bruge Extavia sammen med anden medicin, der hæmmer immunsystemet.

Extavia skal anvendes med forsigtighed sammen med:

- **Medicin, der nedbrydes via et specielt enzymssystem i leveren** (CYP-enzymssystem), fx lægemidler til behandling af epilepsi (såsom phenytoin).
- **Medicin, der påvirker produktionen af blodceller.**

Brug af Extavia sammen med mad og drikke

Extavia sprøjtes ind under huden. Det forventes derfor ikke, at indtagelsen af mad og drikke vil have nogen indflydelse på Extavia.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger hos det ammede nyfødte barn/spædbarn. Extavia kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Extavia kan forårsage bivirkninger i centralnervesystemet (se afsnit 4 ”Bivirkninger”). Hvis du er særligt følsom, kan det påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Extavia indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Extavia

Behandling med lægemidlet bør opstartes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af dissemineret sklerose.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er: hver anden dag (én gang hver anden dag) indsprøjtes 1,0 ml af den klargjorte Extavia-injektionsvæske (se bilag ”Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøje lægemidlet” i anden del af denne indlægsseddel) under huden (subkutant). Dette svarer til 250 mikrogram (8,0 mio. IE) interferon beta-1b.

Generelt bør behandlingen indledes med en lav dosis på 0,25 ml (62,5 mikrogram). Doserne øges herefter gradvist til den fulde dosis på 1,0 ml (250 mikrogram).

Dosen bør øges ved hver fjerde indsprøjtning i fire trin (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Din læge kan sammen med dig afgøre, om tidsintervallerne for dosisøgningen skal ændres afhængig af de eventuelle bivirkninger, du får i starten af behandlingen.

Klargøring af indsprøjtning

Før indsprøjtning skal den Extaviaopløsning, der skal indsprøjtes, blandes fra et hætteglas med Extaviapulver og 1,2 ml væske fra den fyldte sprøjte, som bruges til opløsningen. Dette gøres enten af din læge, sygeplejerske eller dig, efter at du har fået en omhyggelig instruktion.

Detaljeret information om selvindsprøjtning af Extavia under huden findes i bilaget bagerst i denne vejledning. Disse anvisninger fortæller dig også, hvordan du klargør Extaviaopløsningen til indsprøjtning.

Indsprøjtningens sted skal ændres regelmæssigt. Se afsnit 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”, og følg anvisningerne under ”Vælg forskellige indsprøjtningsteder” i bilaget bagerst i denne vejledning.

Behandlingsvarighed

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang tid behandling med Extavia skal fortsætte. **Lægen bestemmer sammen med dig, hvor lang tid du skal behandles.**

Hvis du har taget for meget Extavia

Indsprøjtning af Extavia i doser, der er mange gange større end den anbefalede dosis til behandling af dissemineret sklerose, har ikke ført til livstruende situationer.

- **Kontakt din læge**, hvis du har taget for meget Extavia eller har taget det for ofte.

Hvis du har glemt at tage Extavia

Hvis du har glemt en indsprøjtning på det rigtige tidspunkt, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og så tage den næste indsprøjtning 48 timer senere.

Du må ikke indsprøje en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Extavia

Hvis du stopper eller ønsker at stoppe behandlingen, skal du kontakte din læge. Ophør med Extavia-behandling giver, så vidt det vides, ikke akutte abstinenssymptomer.

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Extavia kan give alvorlige bivirkninger. Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

- ▶ **Kontakt straks din læge og hold op med at tage Extavia:**
- Hvis du får symptomer som kløe over hele kroppen, opsvulmning af dit ansigt og/eller din tunge eller pludselig åndenød.
- Hvis du føler dig betydeligt mere trist eller fortvivlet end før behandlingen med Extavia, eller hvis du får selvmordstanker.
- Hvis du bemærker usædvanlige blå mærker, voldsom blødning efter tilskadekomst, eller hvis du synes, du får mange infektioner.
- Hvis du mister appetitten, føler træthed, får kvalme, har gentagne opkastninger, især hvis du også bemærker udbredt kløe, gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene og får tendens til blå mærker.
- Hvis du får symptomer såsom uregelmæssig hjerterytme (puls), hævede ankler eller ben eller åndenød.
- Hvis du bemærker mavesmerter med udstråling til ryggen, og/eller du får kvalme eller feber.

- ▶ **Kontakt straks din læge:**

- hvis du får nogen eller alle af de følgende symptomer: skummende urin, træthed, hævelser, især i ankler og øjenlåg, og vægtøgning, da disse kan være tegn på mulige nyreproblemer.

I starten af behandlingen er bivirkninger almindelige, men generelt aftager de i takt med yderligere behandling.

De hyppigste bivirkninger er:

- ▶ **Influenzalignende symptomer** som feber, kuldegysninger, ledsmerter, alment ubehag, svedudbrud, hovedpine eller muskelsmerter. Disse symptomer kan reduceres ved at tage paracetamol eller ibuprofen (ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler).
- ▶ **Reaktion ved indsprøjtningsssted.** Symptomerne kan være rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, infektion, smerte, overfølsomhed, ødelagt væv (nekrose). Se ”Advarsler og forsigtighedsregler” under afsnit 2 for yderligere oplysninger og hvad du skal gøre, hvis du får en reaktion ved indsprøjtningssstedet. Reaktionen kan reduceres ved at bruge en autoinjektor og skifte injektionssteder. Bed din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken om yderligere information.

For at reducere risikoen for bivirkninger i starten af behandlingen, skal din læge begynde med en lav dosis Extavia og gradvist øge den (se afsnit 3 ”Sådan skal du tage Extavia”).

Følgende liste over bivirkninger er baseret på rapporter fra kliniske forsøg med Extavia og fra indberetninger om bivirkninger af det markedsførte produkt.

► **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):**

- nedsat antal hvide blodlegemer,
- hovedpine,
- søvnproblemer (insomnia),
- mavesmerter,
- et specifikt leverenzym (alaninaminotransferase eller ALAT) kan stige (dette vil vise sig i blodprøver),
- udslæt,
- hudproblemer,
- muskelsmerter (myalgi),
- muskelstivhed (hypertoni),
- ledsmerter (artragi),
- pludselig vandladningstrang,
- reaktioner ved injektionsstedet (inkl. rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte, infektion, allergiske reaktioner (overfølsomhed),
- influenzalignende symptomer, smerte, feber, kuldegysninger, væskeansamling i arm eller ben (perifert ødem), tab af/mangel på styrke (asteni).

► **Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):**

- hævede lymfekirtler (lymfadenopati),
- antallet af røde blodlegemer i blodet kan falde (anæmi),
- skjoldbruskkirtlen virker ikke ordentligt (der produceres for lidt hormon) (hypothyreoidisme),
- vægtøgning eller vægttab,
- forvirring,
- unormal hurtig hjerterytme (takykardi),
- forhøjet blodtryk (hypertension),
- et specifikt leverenzym (aspartat aminotransferase eller ASAT) kan stige (dette vil vise sig i blodprøver),
- åndenød (dyspnø),
- et rødgult farvestof (bilirubin), som dannes i leveren, kan forøges (viser sig i blodprøver),
- hævede og sædvanligvis kløende områder i hud eller slimhinder (nældefeber),
- kløe (pruritus),
- tab af hår på hovedet (alopecia),
- menstruationsforstyrrelser (menoragi),
- kraftig blødning fra livmoderen (metroragi) specielt mellem menstruationsperioder,
- impotens,
- nedbrydning af huden og ødelagt væv (nekrose) ved indsprøjtningssstedet (se afsnit 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”),
- brystmerter,
- utilpashed.

► **Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):**

- antallet af blodplader (medvirker til, at blodet størkner) kan falde (trombocytopeni),
- en bestemt type fedtstoffer i blodet (triglycerider) kan stige (vil vise sig i blodprøver), se afsnit 2 ”Advarsler og sikkerhedsregler),
- selvmordsforsøg,
- humørsvingninger,
- krampeanfald,
- et specielt leverenzyt (gamma-GT), som dannes i leveren, kan øges (viser sig i blodprøver),
- leverbetændelse (hepatitis),
- misfarvning af huden,
- nyreproblemer, inkl. ardannelse (glomerulosclerose), hvilket kan nedsætte din nyrefunktion.

► **Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):**

- blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod og i din nyrefunktion,
- alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi),
- skjoldbruskkirtlen virker ikke ordentligt (forstyrrelser i thyreoidea), der produceres for meget hormon (hypertyreoidisme),
- alvorlig mangel på appetit, hvilket kan føre til vægttab (anoreksi),
- sygdom i hjertemusklen (kardiomyopati),
- pludselig åndenød (bronkospasme),
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), se afsnit 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”,
- leveren virker ikke ordentligt (leverskade, inkl. hepatitis, leversvigt).

► **Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):**

- nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi),
- problemer med de små blodkar, som kan opstå ved brug af lægemidler som Extavia (systemisk kapillær lækage-syndrom),
- depression, angst,
- svimmelhed,
- uregelmæssig, hurtig hjertebanken eller pulsslæg (palpitation),
- rødme og/eller ansigtsrødmen, der skyldes udvidelse af blodkarrene (vasodilatation),
- svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne (pulmonal arterial hypertension). Pulmonal arteriel hypertension er både set på forskellige tidspunkter under behandlingen, og også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Extavia,
- kvalme,
- opkastning,
- diarré,
- udslæt, hudrødme i ansigtet, ledsmerter, feber, svaghed og andre tilstande forårsaget af medicinen (lægemiddelinduceret lupus erythematosus),
- menstruationsforstyrrelser,
- svedtendens.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Efter klargøring af opløsningen, skal du straks anvende den. Er du ikke i stand til straks at anvende den, vil den dog kunne bruges i 3 timer, hvis den opbevares i et køleskab ved 2 °C - 8 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det indeholder partikler, eller hvis det er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Extavia indeholder:

- Aktivt stof: interferon beta-1b. Hvert hætteglas indeholder 300 mikrogram (9,6 mio. IE) interferon beta-1b pr. hætteglas. Efter rekonstitution indeholder hver milliliter 250 mikrogram (8,0 mio. IE) interferon beta-1b.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - i pulveret: mannitol og humant albumin
 - i solvensen: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Beskyttelsehætten på den fyldte sprøjte indeholder et stof, der er afledt af naturgummi-latex. Beskyttelsehætten kan derfor indeholde naturgummi-latex.

Udseende og pakningsstørrelser

Extavia er et pulver og en solvens (opløsningsvæske) til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til råhvidt.

Extaviapulveret leveres i et 3 milliliter hætteglas.

Solvensen er en klar/farveløs opløsning.

Solvens til Extavia leveres i en fyldt 2,25 ml sprøjte og indeholder 1,2 ml natriumchlorid-injektionsvæske 5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol).

Extavia findes i pakninger med:

- 5 hætteglas med interferon beta-1b og 5 fyldte sprøjter indeholdende solvens.
- 14 hætteglas med interferon beta-1b og 14 fyldte sprøjter indeholdende solvens.
- 15 hætteglas med interferon beta-1b og 15 fyldte sprøjter indeholdende solvens.
- 14 hætteglas med interferon beta-1b og 15 fyldte sprøjter indeholdende solvens.

- 3-måneders multipakning indeholdende 42 (3x14) hætteglas med interferon beta-1b og 42 (3x14) fyldte sprøjter indeholdende solvens.
- 3-måneders multipakning indeholdende 45 (3x15) hætteglas med interferon beta-1b og 45 (3x15) fyldte sprøjter indeholdende solvens.
- 3-måneders multipakning indeholdende 42 (3x14) hætteglas med interferon beta-1b og 45 (3x15) fyldte sprøjter indeholdende solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Extavia på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Bilag: FREMGANGSMÅDE, NÅR DU SELV SKAL INDSPRØJTE LÆGEMIDLET

Denne vejledning og billedet forklarer, hvordan Extavia klargøres til indsprøjtning, og hvordan du sprøjter dig selv. Læs instruktionen omhyggeligt, og følg den trin for trin. Din læge eller sygeplejersken vil instruere dig. Du må ikke sprøjte dig selv, før du er sikker på, at du ved, hvordan opløsningen klargøres, og hvordan du sprøjter dig selv.

DEL I: INSTRUKTIONER TRIN FOR TRIN

Instruktionerne omfatter følgende hovedpunkter:

- A) Almindelige forholdsregler**
- B) Forberedelse af indsprøjtning**
- C) Tilberedning og opugning af opløsningen (til injektion), trin for trin**
- D) Indsprøjtningen manuelt (hvis du skal lave en indsprøjtning med ExtaviPro 30G autoinjektoren, skal du følge den vejledning, der følger med autoinjektoren.**

A) Almindelige forholdsregler

- **Kom godt i gang!**

I løbet af et par uger bliver behandlingen en naturlig del af din rutine. Når du starter behandlingen, kan du have glæde af følgende tips:

- Opret et permanent opbevaringssted på et passende sted, utilgængeligt for børn, så du altid nemt kan finde din Extavia og andet materiale til behandlingen.
Detaljer om opbevaringsbetingelser findes under afsnit 5 ”Opbevaring” på indlægssedlen.
- Forsøg at tage indsprøjtningen på samme tid hver dag. Det gør det nemmere at huske og nemmere at planlægge et tidsrum uden afbrydelser.
Yderligere oplysninger om brugen af Extavia findes under afsnit 3 ”Sådan skal du tage Extavia” på indlægssedlen.
- Klargør først hver dosis, når du er klar til indsprøjtningen. Efter at Extavia er opløst, skal du foretage indsprøjtningen omgående (hvis dette lægemiddel ikke bruges omgående, henvises der til afsnit 5 ”Opbevaring” på indlægssedlen).
- **Vigtige tips at huske**
 - Vær konsekvent – anvend dette lægemiddel som beskrevet under afsnit 3: ”Sådan skal du tage Extavia” på indlægssedlen. Kontroller altid din dosis.
 - Opbevar dine sprøjter og affaldsbeholder til sprøjter utilgængeligt for børn. Lås om muligt materialet til behandlingen inde.
 - Genbrug aldrig sprøjter eller kanyler.
 - Brug altid en steril (aseptisk) teknik, som beskrevet nedenfor.
 - Smid altid brugte sprøjter i den dertil indrettede affaldsbeholder.

B) Forberedelse af indsprøjtning

• Valg af indsprøjtningsted

Før du klargør indsprøjtningen, skal du beslutte, hvor du vil sprøjte dig. Du skal sprøjte dette lægemiddel ind i fedtlaget mellem huden og musklen (subkutant - dvs. ca. 8 mm til 12 mm under huden). De steder, der er bedst egnede til indsprøjtning, er der, hvor huden er løs og blød og ikke i nærheden af led, nerver og knogler, fx mave, arm, lår eller balder.

Bemærk:

Beskyttelseshætten på den fyldte sprøjte indeholder et stof, der er afledt af naturgummi-latex. Beskyttelseshætten kan derfor indeholde naturgummi-latex. Rådfør dig med din læge, før du bruger Extavia, hvis du er overfølsom over for latex.

Undlad at sprøjte dig på steder, hvor du har infiltrationer, knuder, faste knuder, smerte, eller hvor huden er misfarvet, indsunken, skorpet eller revnet. Tal med din læge eller sygeplejersken om dette eller andre usædvanlige tilstande, du bemærker.

Du skal benytte et nyt sted ved hver indsprøjtning. Hvis nogle af områderne er for vanskelige at nå, kan du eventuelt bede et familiemedlem eller en ven om at hjælpe med disse indsprøjtninger. Følg den rækkefølge, der er beskrevet i skemaet til sidst i bilaget (se DEL II Vælg forskellige injektionssteder), så du kommer tilbage til det første sted efter 8 indsprøjtninger (16 dage). Det giver hvert sted mulighed for at komme sig helt før en ny indsprøjtning.

Se venligst rotationsskemaet til sidst i dette bilag vedrørende valg af indsprøjtningsted. Der finder du også et eksempel på en behandlingskalender (se bilag DEL III). Dette kan hjælpe dig med at holde rede på dine indsprøjtningsteder og -datoer.

• Medicinen

Du skal bruge medicinen:

- 1 hætteglas med Extavia (med pulver til opløsning)
- 1 fyldt sprøjte med væske (solvens) til Extavia (natriumchlorid injektionsvæske).

Til opløsning og indsprøjtning af din medicin skal du bruge et ExtaviPro 30G applikationskit (som leveres særskilt), som indeholder følgende dele samt instruktion i, hvordan det skal bruges:

- Adapter til hætteglas, som du skal bruge ved opløsningen af din medicin
- Kanyler nr. 30 til indsprøjtning af din medicin
- Sprintservietter

Desuden skal du bruge en affaldsbeholder til brugte sprøjter og kanyler.

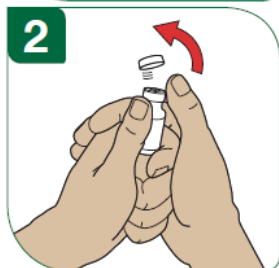
Kanyler nr. 30 som leveres med behandlingspakken til indsprøjtning af dette lægemiddel kan bruges enten til manuel indsprøjtning **eller** sammen med ExtaviPro 30G autoinjektor.

Til desinfektion af huden skal du bruge et passende desinfektionsmiddel anbefalet af apoteket.

C) Tilberedning og opsugning af injektionsopløsningen, trin for trin



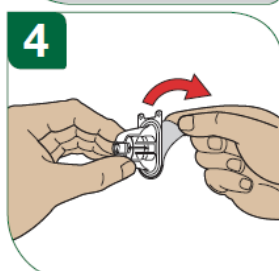
1 - Vask hænderne grundigt med vand og sæbe, før du går i gang med denne proces.



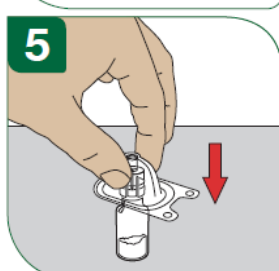
2 – Fjern beskyttelseshætten fra Extavia hætteglasset. Det er bedst at bruge tommelfingeren. Undgå at bruge neglene, da de kan brække. Sæt hætteglasset på bordet.



3 - Aftør toppen af hætteglasset med en spritserviet. Servietten må kun bevæges i én retning. Lad spritservietten ligge oven på hætteglasset.



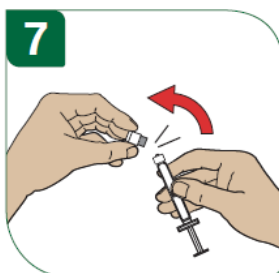
4 - Fjern låget fra adapterpakningen ved at trække det bagud. **Tag ikke adapteren til hætteglasset ud af pakningen.**



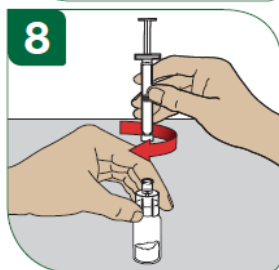
5 - Fjern spritservietten fra hætteglasset. Brug pakningen til at håndtere adapteren. Fastgør adapteren til hætteglasset ved at trykke nedad, indtil adapteren bryder igennem og låser omkring toppen af hætteglasset.



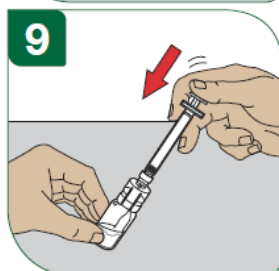
6 – Hold fast i pakningens hjørner, fjern pakningen og smid den væk, **idet du sikrer dig, at adapteren forbliver på hætteglasset.**



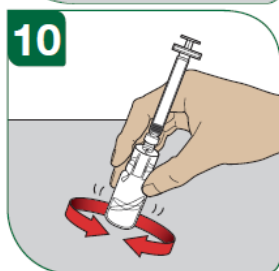
7 - Pak den fyldte sprøjte med væske ud af emballagen. Knæk spidsen af den fyldte sprøjte og smid den væk.
OBS: Undgå at røre ved sprøjtes spids. Tryk ikke på stemplet.



8 - Hold fast på hætteglas og adapter og skru sprøjten helt på adapteren.
Du har nu det samlede sprøjte-hætteglas.



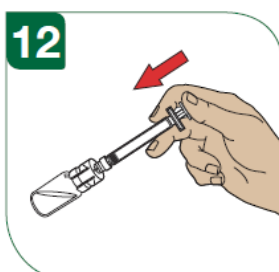
9 – Hold det samlede sprøjte-hætteglas let på skrå. Tryk langsomt stemplet ind, så væsken løber ned ad siden på hætteglasset.
Overfør **al** væsken til hætteglasset.
OBS: Omryst ikke glasset, da der vil dannes meget skum.



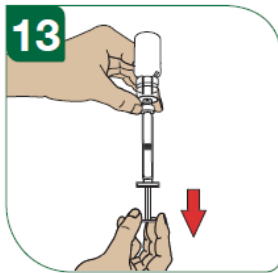
10 - Hold hætteglasset mellem tommelfingeren og de øvrige fingre. Rotér det samlede sprøjtehætteglas forsigtigt indtil pulveret er opløst fuldstændigt.
OBS: Hætteglasset må ikke omrystes.



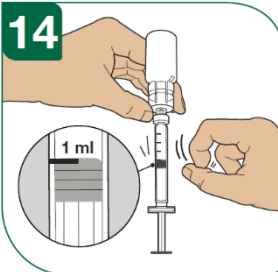
11 - Undersøg nøje opløsningen. Den skal være klar og må ikke indeholde partikler.
OBS: Hvis opløsningen er misfarvet eller indeholder partikler, skal du kassere den og starte forfra med en ny sprøjte og et nyt hætteglas fra din æske.
Hvis der er meget skum – hvilket kan forekomme, hvis hætteglasset rystes eller roteres for voldsomt – skal du lade hætteglasset stå, til skummet er væk.



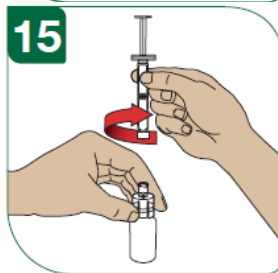
12 – Vær sikker på at stemplet er trykket helt ned, før du fortsætter til næste trin. Det kan have rykket sig.



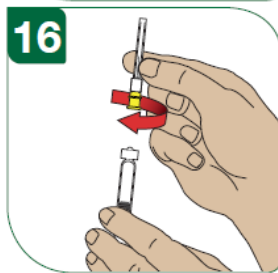
13 - Vend det samlede sprøjtehætteglas, så hætteglasset er øverst. Træk langsomt stemplet tilbage for at trække al opløsningen ind i sprøjten.



14 - Fjern eventuelle luftbobler ved forsigtigt at banke på sprøjten. Skub stemplet ind til **1 ml**-mærket (eller til den mængde, din læge har ordineret).
OBS: Det kan være nødvendigt at justere stemplet frem og tilbage få gange for at sikre, at overskydende luftbobler er forsvundet, og der er 1 ml opløsning i sprøjten.



15 - Skru sprøjten af. Lad adapteren forblive på hætteglasset. Smid hætteglas og den ubrugte del af opløsningen i affaldsbeholderen.



16 - Pak **kanylen** ud af emballagen og skru den fast på sprøjtespidsen.



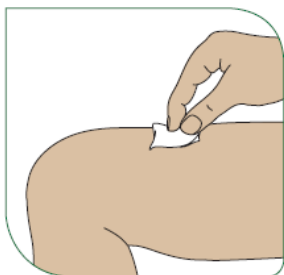
17 – Lad kanylehætten blive på. Du er nu klar til at foretage indsprøjtningen manuelt selv eller til at bruge ExtaviPro 30G-autoinjektoren til indsprøjtning af Extavia.

Opbevaring efter rekonstituering

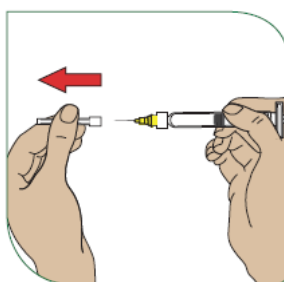
Hvis du af en eller anden grund ikke straks kan indsprøjtte Extavia, kan du opbevare den rekonstituerede opløsning i køleskab i op til 3 timer, før du bruger den. Opløsningen må ikke nedfryses, og du må ikke vente længere end 3 timer, før du tager indsprøjtningen. **Hvis der går mere end 3 timer, skal du kassere opløsningen og klargøre en ny.** Varm opløsningen op i dine hænder inden du bruger den for at undgå smerte.

D) Sådan foretages indsprøjtningen manuelt (hvis du skal lave en indsprøjtning med ExtaviPro 30G auto-injektoren, skal du følge den vejledning, der følger med autoinjektoren)

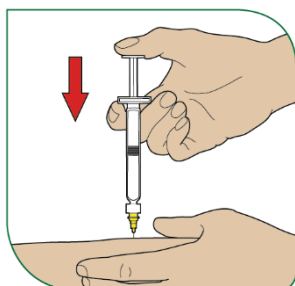
1 - Vælg et område til indsprøjtningen (se afsnittet ”Valg af indsprøjtningsssted” og diagrammer til sidst i denne indlægsseddel) og notér det i dit behandlingsskema.



2 - Brug en spritserviet til at aftørre huden på indsprøjtningssstedet. Lad huden lufttørre. Smid spritservietten væk.



3 - Tag hættten af kanylen ved at trække i den. Den må ikke drejes.



4 – Hvis det er muligt, så klem forsigtigt huden sammen omkring det desinficerede indsprøjtningsssted (for at løfte huden en smule).

5 - Hold sprøjten som en blyant eller en dartpil. Stik kanylen direkte ind i huden (i en vinkel på 90°) med en hurtig, bestemt bevægelse.

6 - Sprøjt medicinen ind (ved at trykke stemplet langsomt og roligt helt i bund, indtil sprøjten er tom).

7 - Kassér sprøjten i affaldsbeholderen.

DEL II: VÆLG FORSKELLIGE INDSPRØJTNINGSTEDER

For at give området tid til at komme sig og for at forebygge infektion skal du vælge et nyt sted til hver indsprøjtning. Råd om, hvilke områder du kan vælge imellem, findes i bilagets første del. Det er en god idé at vide, hvor du har tænkt dig at sprøjte dig, før du gør sprøjtningen klar. I diagrammet nedenfor er der et skema, som kan hjælpe dig med at skifte indsprøjtningsted. Du kan for eksempel vælge højre side af maven til den første indsprøjtning, venstre side af maven til den næste indsprøjtning, derefter højre lår til den tredje osv. ifølge diagrammet, indtil alle passende områder på kroppen er brugt. Hold regnskab med, hvor og hvornår du sidst sprøjtede dig. Det kan du fx gøre ved at registrere stedet på det vedlagte skema.

Hvis du følger denne plan, kommer du tilbage til det første sted (fx højre side af maven) efter 8 indsprøjtninger (16 dage). Dette kaldes en rotationscyklus. I vores eksempel er hvert område igen opdelt i seks steder, nemlig venstre og højre: øverste, mellemste og nederste del af hvert område, hvilket giver i alt 48 indsprøjtningsteder. Hvis du kommer tilbage til et område efter en rotationscyklus, skal du vælge det sted i området, som ligger længst væk. Hvis et område bliver ømt, skal du tale med din læge eller sygeplejerske om at vælge andre indsprøjtningsteder.

Rotationsplan

For at veksle passende mellem indsprøjtningstederne anbefaler vi, at du noterer dato og sted for din indsprøjtning. Du kan benytte følgende rotationsplan.

Anvend hver enkelt rotationscyklus på skift. Hver rotationscyklus indeholder 8 indsprøjtninger (16 dage), der gives fra område 1 til område 8 på skift. Hvis du følger denne rækkefølge, får hvert område mulighed for at komme sig, før der igen indsprøjtes.

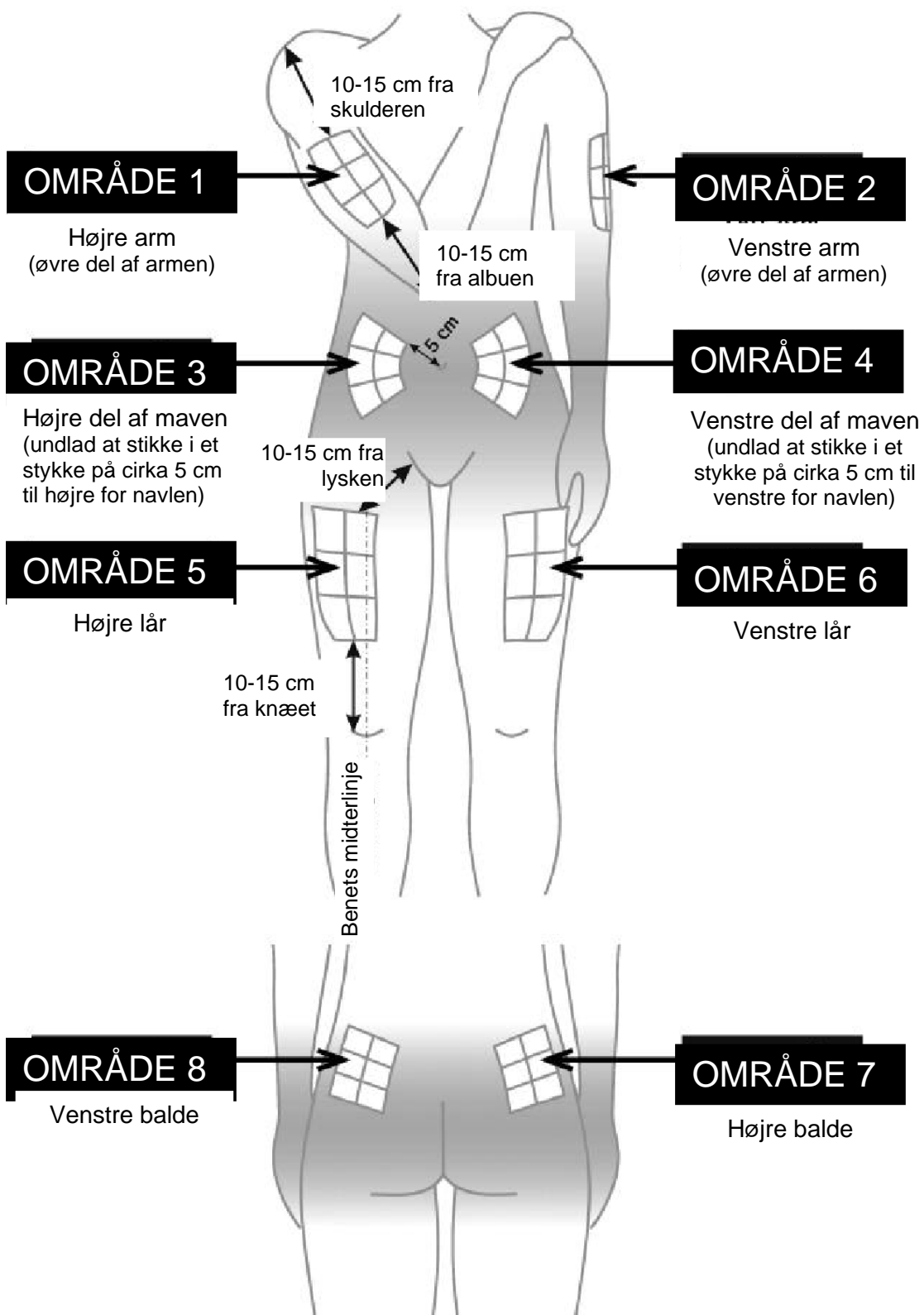
Rotationscyklus 1:	Øverste venstre del af hvert område
Rotationscyklus 2:	Nederste højre del af hvert område
Rotationscyklus 3:	Midterste venstre del af hvert område
Rotationscyklus 4:	Øverste højre del af hvert område
Rotationscyklus 5:	Nederste venstre del af hvert område
Rotationscyklus 6:	Midterste højre del af hvert område

DEL III: Skema til behandling med EXTAVIA

Extavia behandlingskalender

- Begynd med din første indsprøjtning (eller din seneste indsprøjtning, hvis du ikke er ny Extavia-bruger).
- Vælg et indsprøjtningsted. Hvis du allerede har taget Extavia, skal du starte med det område, der ikke har været i brug under den seneste rotationscyklus (dvs. de sidste 16 dage).
- Efter indsprøjtningen, skal du registrere det anvendte sted og datoen i tabellen i dit indsprøjtningsskema (se eksemplet: ”Extavia behandlingskalender”).

ROTATIONSPLAN:



EKSEMPEL PÅ BEHANDLINGSKALENDER:

Extavia behandlingskalender

Højre arm

04/12	
	20/12

Højre del af maven

08/12	

Højre lår

12/12	

Venstre arm

06/12	

Venstre del af maven

10/12	

Venstre lår

14/12	

Venstre balde

18/12	

Højre balde

16/12	

10-15 cm fra skulderen

10-15 cm fra albuen

5 cm

10-15 cm fra lysken

10-15 cm fra knæet

Benets midterlinje