

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Extavia 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche Extavia enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. IE) rekombinantes Interferon beta-1b*.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE) rekombinantes Interferon beta-1b.

* gentechnisch hergestellt mittels eines Stammes von *Escherichia coli*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver – weiß bis weißliche Farbe.

Lösungsmittel – klare/farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Extavia ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).
- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.
- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Extavia sollte unter der Aufsicht eines mit der Behandlung der Krankheit erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche von 12–17 Jahren

Die empfohlene Dosis Extavia beträgt 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE), enthalten in 1 ml der rekonstituierten Lösung (siehe Abschnitt 6.6), die jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird.

Im Allgemeinen wird zu Beginn der Therapie eine Auftitrierung der Dosis empfohlen.

Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 62,5 Mikrogramm (0,25 ml) begonnen werden, die subkutan jeden zweiten Tag verabreicht wird. Anschließend sollte die Dosis langsam auf 250 Mikrogramm (1,0 ml) jeden zweiten Tag gesteigert werden (siehe Tabelle A). Sollten erhebliche unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Titrationsphase angepasst werden. Um eine adäquate Wirksamkeit zu erzielen, sollte eine Dosis von 250 Mikrogramm (1,0 ml) jeden zweiten Tag erreicht werden.

Tabelle A Schema für die Dosistitration*

| Behandlungstag | Dosis | Volumen |
|----------------|------------------|---------|
| 1, 3, 5 | 62,5 Mikrogramm | 0,25 ml |
| 7, 9, 11 | 125 Mikrogramm | 0,5 ml |
| 13, 15, 17 | 187,5 Mikrogramm | 0,75 ml |
| ≥ 19 | 250 Mikrogramm | 1,0 ml |

* Sollten erhebliche unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Titrationsphase angepasst werden.

Die optimale Dosis ist nicht eindeutig geklärt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, wie lange behandelt werden sollte. Es liegen Nachbeobachtungsdaten aus kontrollierten klinischen Prüfungen zu Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose über bis zu 5 Jahren und zu Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose über bis zu 3 Jahren vor. Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose hat sich eine Wirksamkeit der Therapie über die ersten 2 Jahre gezeigt. Die verfügbaren Daten für die folgenden 3 Jahre stimmen überein mit der anhaltenden Wirksamkeit von Extavia über den gesamten Zeitraum.

Bei Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von drei Jahren nachgewiesen.

Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose mit weniger als zwei Schüben in den letzten zwei Jahren wird eine Behandlung mit Extavia nicht empfohlen. Ebenso wenig wird die Behandlung mit Extavia empfohlen bei Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, bei denen es in den letzten 2 Jahren zu keinem akuten Krankheitsgeschehen gekommen ist.

Wenn der Behandlungserfolg ausbleibt, z. B. wenn über einen Zeitraum von sechs Monaten eine kontinuierliche Zunahme des Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wertes eintritt oder wenn trotz Extavia-Behandlung eine Therapie mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) oder Kortikosteroiden mit drei oder mehr Behandlungszyklen innerhalb eines Jahres erforderlich wird, sollte die Behandlung mit Extavia beendet werden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12–17 Jahren, denen Extavia 8,0 Mio. IE jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Extavia bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor, daher sollte Extavia bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird jeden zweiten Tag subkutan injiziert.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon- β , Humanalbumin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit bestehenden schweren Depressionen und/oder Suizidneigungen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8).
- Bei Patienten mit dekompensierter Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Die Gabe von Zytokinen bei Patienten mit vorbestehender monoklonaler Gammopathie wurde in Zusammenhang gebracht mit der Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Unter Extavia wurden Fälle von Pankreatitis festgestellt, die oft mit einer Hypertriglyzeridämie einherging.

Erkrankungen des Nervensystems

Extavia sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere bei Patienten mit früher vorhandener Suizidneigung (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depression und Suizidneigung bei Patienten mit Multipler Sklerose und Interferon-Behandlung vermehrt auftreten. Patienten, die mit Extavia behandelt werden, sollen angewiesen werden, Symptome einer Depression oder Suizidneigung unmittelbar ihrem behandelnden Arzt zu berichten. Patienten, die an Depression leiden, sollten während der Therapie mit Extavia engmaschig beobachtet und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls ist ein Abbruch der Extavia-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Extavia sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese, bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden und besonders bei solchen Patienten mit Epilepsie, die nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Humanalbumin und birgt daher ein potenzielles Risiko der Übertragung viraler Erkrankungen. Das theoretische Risiko für die Übertragung der Creutzfeld-Jacob-Krankheit (CJK) kann nicht ausgeschlossen werden.

Labortests

Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests werden empfohlen bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse in der Anamnese oder bei medizinischer Indikation.

Es wird empfohlen, neben den normalerweise im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose erforderlichen Labortests, vor Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Extavia ein großes Blutbild einschließlich differentieller Bestimmung der Leukozytenzahlen und Bestimmung der Thrombozytenzahlen zu erstellen und klinisch-chemische Parameter einschließlich Leberwerte (z. B. Aspartat-Aminotransferase, AST [Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, SGOT], Alanin-Aminotransferase, ALT [Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, SGPT] und gamma-Glutamyl-Transferase) zu bestimmen. Auch beim Fehlen klinischer Symptome sollten diese Tests anschließend periodisch fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit Anämie, Thrombopenie oder Leukopenie (allein oder in Kombination) ist möglicherweise eine häufigere Kontrolle von großem Blutbild, einschließlich von Differentialblutbild und Thrombozytenzahlen erforderlich. Patienten, bei denen sich eine Neutropenie entwickelt, sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Fieber oder eines Infektes beobachtet werden. Über Thrombopenie mit massiv verringerter Thrombozytenzahl wurde berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Während klinischer Studien traten bei mit Extavia behandelten Patienten sehr häufig asymptotische – zumeist leichte und vorübergehende – Erhöhungen der Transaminasewerte auf. Bei Patienten unter Therapie mit Extavia wurden – wie auch für andere Interferone – über Fälle schwerer Leberschädigung einschließlich Leberversagen berichtet. Die schwerwiegendsten Fälle traten häufig bei Patienten auf, die andere mit Lebertoxizität assoziierte Medikamente oder Substanzen erhielten oder bei Bestehen gleichzeitiger Erkrankungen (z. B. metastasierende maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Sepsis oder Alkoholmissbrauch).

Patienten müssen auf Anzeichen von Leberversagen hin überwacht werden. Erhöhte Transaminasewerte müssen engmaschig kontrolliert werden. Bei signifikanter Erhöhung oder wenn Symptome auftreten, die mit klinischen Symptomen wie Gelbsucht assoziiert sind, muss in Erwägung gezogen werden, Extavia abzusetzen. Sind klinische Anzeichen eines Leberschadens nicht vorhanden und die Leberenzymwerte wieder im Normbereich, kann erwogen werden, wieder mit der Therapie zu beginnen. Im weiteren Therapieverlauf muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und hämolytische Anämie (HA)

Bei der Behandlung mit Interferon-beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierten, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z. B. Verwirrtheit, Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören eine verminderte Thrombozytenzahlen, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutaussstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenpiegels, der Serum-LDH, des Blutaussstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Zusätzlich wurden Fälle von HA, die nicht mit TMA assoziiert sind, einschließlich Immun-HA, bei Interferon-Beta-Produkten berichtet. Lebensbedrohliche und tödliche Fälle wurden gemeldet. Fälle von TMA und/oder HA wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Bei Diagnose einer TMA und/oder einer HA und wenn ein Zusammenhang mit Extavia vermutet wird, ist eine umgehende Behandlung (im Fall einer TMA ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Extavia wird empfohlen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Anwendung von Interferon beta mit Vorsicht erfolgen und es sollte eine engmaschige Überwachung dieser Patienten in Betracht gezogen werden.

Nephrotisches Syndrom

Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrunde liegenden Nephropathien, einschließlich fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS), Minimal Change Disease (MCD), membranoproliferativer Glomerulonephritis (MPGN) und membranöser Glomerulonephritis (MGN), wurden während der Behandlung mit Interferon-beta-Produkten berichtet. Die Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Regelmäßige Überwachung auf frühe Anzeichen oder Symptome, z. B. Ödeme, Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Nierenerkrankung, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Extavia-Behandlung sollte erwogen werden.

Herzerkrankungen

Extavia sollte bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Extavia auf eine Verschlechterung des kardialen Zustands überwacht werden.

Extavia besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, die Symptome des mit Beta-Interferonen einhergehenden grippeähnlichen Syndroms können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung jedoch als belastend erweisen. Im Rahmen der Postmarketing-Phase gingen sehr selten Berichte über eine temporäre Verschlechterung des kardialen Zustands zu Beginn der Therapie mit Extavia bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung ein.

Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Wenn ein solcher Fall eintritt, und der Verdacht eines Zusammenhangs mit Extavia besteht, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (schwere akute Reaktionen wie Bronchospasmus, Anaphylaxie und Urtikaria) können auftreten. Bei schweren Reaktionen sollen die Behandlung mit Extavia abgebrochen und geeignete ärztliche Maßnahmen ergriffen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Extavia anwenden, sind Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Infektionen und Nekrosen an der Injektionsstelle, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Nekrosen an der Injektionsstelle können ausgedehnt sein und sich bis in die Muskelfaszie und das Fettgewebe erstrecken und deshalb zur Narbenbildung führen. Gelegentlich sind Abtragungen nekrotischen Gewebes und seltener Hauttransplantationen erforderlich. Die Wundheilung kann bis zu 6 Monate dauern.

Tritt beim Patienten eine Hautläsion auf, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung aus der Injektionsstelle verbunden sein kann, soll der Patient den Arzt konsultieren, bevor er die Extavia-Injektionen fortsetzt.

Falls bei dem Patienten mehrere Läsionen bestehen, sollte die Behandlung mit Extavia bis zur Abheilung der Läsion unterbrochen werden. Patienten mit einzelnen Läsionen können, vorausgesetzt die Nekrose ist nicht zu ausgedehnt, die Behandlung mit Extavia fortsetzen, da bei einigen Patienten eine Abheilung der Nekrosen während der Behandlung mit Extavia stattgefunden hat.

Um das Risiko des Entstehens von Infektionen und Nekrosen an den Injektionsstellen zu minimieren, sollen Patienten unterrichtet werden über:

- Anwendung einer aseptischen Injektionstechnik,
- Wechsel der Injektionsstelle bei jeder Applikation.

Die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. In der pivotalen Studie zu Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde von der Mehrzahl der Patienten ein Autoinjektor angewendet. In dieser Studie wurden Reaktionen an der Injektionsstelle und Nekrosen seltener beobachtet als in den anderen pivotalen Studien.

Der Vorgang der Selbstinjektion durch den Patienten soll regelmäßig überprüft werden, besonders dann, wenn Reaktionen an den Injektionsstellen aufgetreten sind.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch angewandten Proteinen kann es potenziell zu einer Immunogenität kommen. In kontrollierten klinischen Prüfungen wurden alle 3 Monate Serumproben entnommen, um zu kontrollieren, ob Antikörper gegen Extavia aufgetreten waren.

In den unterschiedlichen kontrollierten klinischen Prüfungen trat bei 23 % bis 41 % der Patienten im Serum eine Interferon-beta-1b-neutralisierende Aktivität auf, die durch mindestens zwei aufeinanderfolgende positive Titer bestätigt wurde. Von diesen Patienten wechselten zwischen 43 % und 55 % während der darauf folgenden Beobachtungsphase der jeweiligen Studie auf einen stabilen negativen Antikörper-Status (auf der Basis von zwei aufeinanderfolgenden Antikörper-Titern).

Die Entwicklung einer neutralisierenden Aktivität ist assoziiert mit einem Rückgang der klinischen Wirksamkeit, jedoch ausschließlich in Bezug auf die Schubhäufigkeit. Einige Analysen lassen vermuten, dass dieser Effekt bei Patienten mit höheren Titern von neutralisierender Aktivität stärker ausgeprägt sein könnte.

In der Studie an Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisenden klinischen Ereignis wurde im Rahmen der alle 6 Monate vorgenommenen Bestimmungen bei den jeweiligen Besuchen bei 32 % (89) der sofort mit Extavia behandelten Patienten mindestens einmal eine neutralisierende Aktivität nachgewiesen. Basierend auf der letzten verfügbaren Auswertung, kehrten von diesen Patienten 60 % (53), innerhalb des Zeitraums von fünf Jahren auf einen negativen Status zurück. Während dieser Zeit war das Auftreten einer neutralisierenden Aktivität mit einer signifikanten Erhöhung neuer, aktiver Läsionen und T2-Läsionsvolumen im MRT verbunden. Dies scheint jedoch nicht mit einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit assoziiert zu sein (in Bezug auf die Zeit bis zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose [CDMS], Zeit bis zu einer auf der EDSS-Skala gesicherten Progression und in Bezug auf die Schubrate).

Neue unerwünschte Ereignisse wurden nicht mit dem Auftreten neutralisierender Aktivität in Verbindung gebracht.

In-vitro-Untersuchungen haben Kreuzreaktionen von Extavia mit natürlichem Interferon beta gezeigt. Jedoch wurde dies nicht *in vivo* untersucht, und die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist ungewiss.

Die wenigen nicht schlüssigen Daten von Patienten mit beendeter Extavia-Behandlung, bei denen sich eine neutralisierende Aktivität entwickelt hat, lassen keine Schlussfolgerungen zu.

Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen oder abubrechen sollte sich eher an der klinischen Krankheitsaktivität als am Status der neutralisierenden Aktivität orientieren.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Personen mit Latexempfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Extavia Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Obwohl in der Schutzkappe kein Naturlatex nachweisbar ist, wurde die sichere Anwendung von Extavia Fertigspritzen bei latexempfindlichen Personen nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Auswirkung der Behandlung mit Extavia (250 Mikrogramm = 8,0 Mio. IE jeden zweiten Tag) auf den Arzneimittelmetabolismus bei Multipler Sklerose ist nicht bekannt. Die Behandlung von Schüben mit Kortikosteroiden oder ACTH über Zeiträume von bis zu 28 Tagen wurde von Patienten, die Extavia erhielten, gut vertragen.

Wegen mangelnder klinischer Erfahrung bei Multipler Sklerose wird die Extavia-Behandlung zusammen mit anderen Immunmodulatoren außer Kortikosteroiden oder ACTH nicht empfohlen.

Es ist berichtet worden, dass Interferone die Aktivität der Zytochrom-P450-abhängigen hepatischen Enzyme bei Menschen und Tieren verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und deren Clearance stark abhängig vom Zytochrom-P450-System ist, z. B. Antiepileptika, soll Extavia mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten bei jeder Co-Medikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1 000 Schwangerschaftsausgänge) aus Interferon-beta-Registern, nationalen Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen nach Exposition vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin.

Die Expositionsdauer während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war, und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon-beta-exponierten Schwangeren kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend ausgewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Extavia während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1b in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon-beta-1b vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Extavia kann während des Stillens angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsuntersuchungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte zentralnervöse Wirkungen, die mit dem Gebrauch von Extavia zusammenhängen, können bei entsprechend veranlagten Patienten die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und die Bedienung von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomkomplex (Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen), der im Wesentlichen durch die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels hervorgerufen wird. Häufig kam es nach der Injektion von Extavia zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerz, Überempfindlichkeit, Infektion, Nekrose und unspezifische Reaktionen standen in einem signifikanten Zusammenhang mit der Extavia-Behandlung in der Dosis von 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE).

Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen sind die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und die hämolytische Anämie (HA).

Im Allgemeinen wird zu Beginn der Behandlung eine Auftitrierung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Extavia zu verbessern (siehe Abschnitt 4.2). Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Listen unerwünschter Ereignisse basieren auf Berichten aus klinischen Studien und aus Erfahrungen mit der Anwendung von Extavia nach Markteinführung (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, selten $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, sehr selten $< 1/10\ 000$). Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme und zusammenhängende Erkrankungen zu beschreiben.

Tabelle 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf der Basis von klinischen Studienberichten und aus der Postmarketing-Beobachtung (Häufigkeiten – wenn bekannt – berechnet auf der Basis von gepoolten klinischen Studiendaten)

| Systemorganklasse | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Häufigkeit nicht bekannt |
|---|---|--|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Abnahme der Lymphozytenzahl (< 1 500/mm ³) ^e Abnahme der Leukozytenzahl (< 3 000/mm ³) ^e Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (< 1 500/mm ³) ^e | Lymphadenopathie, Anämie | Thrombopenie | Thrombotische Mikroangiopathie ^d , einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom ^b | Hämolytische Anämie ^{a/d} |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Anaphylaktische Reaktionen | Kapillarleck-Syndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie ^a |
| Endokrine Erkrankungen | | Hypothyreose | | Hyperthyreose, Schilddrüsenerkrankungen | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme | Anstieg der Triglyzeride im Blut | Anorexie ^a | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Verwirrtheit | Suizidversuch (siehe auch Abschnitt 4.4), Emotionale Instabilität | | Depression, Angst |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit | | Konvulsion | | Schwindel |
| Herzkrankungen | | Tachykardie | | Kardiomyopathie ^a | Palpitationen |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie | | | Vasodilatation |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | | Bronchospasmus ^a | Pulmonale arterielle Hypertonie ^c |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Abdominelle Schmerzen | | | Pankreatitis | Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT > 5-mal Ausgangswert) ^e | Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (ASAT > 5-mal Ausgangswert) ^e , Anstieg der Bilirubin-Spiegel im Blut | Anstieg der Gammaglutamyltransferase, Hepatitis | Leberschäden, Leberversagen ^a | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hautausschlag, Hauterkrankungen | Urtikaria, Pruritus, Alopezie | Hautverfärbung | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Myalgie, Hypertonie, Arthralgie | | | | Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Starker Harndrang | | Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4) ^{a,b} | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Menorrhagie, Impotenz, Metrorrhagie | | | Menstruationsstörungen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art ^f), Grippeähnliche Symptome (Komplex ^g), Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Periphere Ödeme, Asthenie | Nekrose an der Injektionsstelle, Brustkorbschmerz, Unwohlsein | | | Schwitzen |

^a Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nach Marktzulassung aufgetreten sind.

^b Klassenbezeichnung für Interferon-beta-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

^c Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe „Pulmonale arterielle Hypertonie“ unten.

^d Es wurden lebensbedrohliche und/oder tödliche Fälle berichtet.

^e Laborwertveränderung

^f „Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art)“ umfasst alle an der Injektionsstelle auftretenden unerwünschten Ereignisse (außer Nekrose an der Injektionsstelle), d. h. die folgenden Begriffe: Atrophie an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Infektion an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle.

^g „Grippeähnlicher Symptomkomplex“ bezeichnet Grippeyndrom und/oder eine Kombination von mindestens zwei der folgenden unerwünschten Ereignisse: Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Unwohlsein, Schwitzen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Interferon-beta-1b wurde erwachsenen Krebspatienten in individueller Dosierung bis zu 5.500 Mikrogramm (176 Mio. IE) intravenös 3 x pro Woche verabreicht, ohne schwerwiegende unerwünschte Auswirkungen auf Vitalfunktionen zu verursachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03AB08

Interferone gehören zu den Zytokinen, natürlich vorkommenden Proteinen. Die Molekulargewichte von Interferonen liegen im Bereich von 15 000 bis 21 000 Dalton. Es wurden drei Hauptklassen von Interferonen identifiziert: Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Die biologischen Wirkungen von Alpha-, Beta- und Gamma-Interferonen überlappen sich zwar, sind jedoch unterschiedlich. Die Wirkungen von Interferon beta-1b sind speziesspezifisch, sodass die wichtigsten pharmakologischen Informationen über Interferon beta-1b aus Untersuchungen an menschlichen Zellkulturen oder aus *In-vivo*-Studien am Menschen stammen.

Wirkmechanismus

Für Interferon beta-1b konnte sowohl eine antivirale als auch immunregulatorische Wirkung nachgewiesen werden. Die Wirkungsweise von Interferon beta-1b bei Multipler Sklerose ist nicht genau geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass die biologischen Eigenschaften von Interferon beta-1b, die die Immunantwort beeinflussen, durch seine Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen vermittelt werden. Die Bindung von Interferon beta-1b an diese Rezeptoren führt zur Bildung einer Reihe von Genprodukten, die als Mediatoren der biologischen Wirkungen von Interferon beta-1b betrachtet werden. Eine Reihe dieser Produkte wurde im Serum und in Zellfraktionen im Blut von Patienten nachgewiesen, die mit Interferon beta-1b behandelt wurden. Interferon beta-1b führt sowohl zu einer Verminderung der Bindungsaffinität als auch zu einer Verstärkung von Internalisierung und Abbau des Interferon-gamma-Rezeptors. Außerdem verstärkt Interferon beta-1b die Suppressoraktivität peripherer Lymphozyten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gesonderte Untersuchungen zum Einfluss von Extavia auf das Herz-Kreislauf-System, das Atmungssystem und die Funktion endokriner Organe wurden nicht durchgeführt.

Schubweise verlaufende Multiple Sklerose (RR-MS)

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie zu Extavia bei Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose durchgeführt, die ohne Hilfe gehfähig waren (EDSS-Wert zu Studienbeginn: 0-5,5). Bei den Patienten, die Extavia erhielten, kam es zu einem Rückgang der Schubhäufigkeit (30 %) und Schwere der klinischen Schübe und der Zahl der krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalte. Darüber hinaus verlängerte sich das schubfreie Intervall. Es gibt keinen Hinweis für einen Einfluss von Extavia auf die Dauer der Schübe oder auf die Symptome zwischen den Schüben und bei der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose wurde keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung beobachtet.

Sekundär progredient verlaufende Multiple Sklerose (SP-MS)

Es wurden zwei kontrollierte klinische Studien zu Extavia bei insgesamt 1 657 Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose (EDSS-Werte zu Studienbeginn: 3-6,5, d. h., die Patienten waren gehfähig) durchgeführt. Patienten mit leichten Erkrankungsformen und solche, die nicht gehfähig waren, wurden nicht untersucht. Die beiden Studien zeigten übereinstimmende Ergebnisse für die primäre Erfolgsgröße „Zeit bis zum nachweislichen Fortschreiten der Erkrankung“, d. h., eine Verschlimmerung des Behinderungsgrades konnte hinausgezögert werden.

Eine der beiden Studien zeigte nachweislich bei den mit Extavia behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zum Fortschreiten des Behinderungsgrades (Hazard-Ratio = 0,69; 95%-Konfidenzintervall (0,55-086), P=0,0010, entsprechend einer 31%igen Risikominderung durch Extavia) und der Zeit bis zur Rollstuhlabhängigkeit (Hazard-Ratio = 0,61; 95%-Konfidenzintervall (0,44,- 0,85), P=0,0036, entsprechend einer 39%igen Risikominderung durch Extavia). Dieser Effekt hielt über die Beobachtungsphase von bis zu 33 Monaten hinweg an. Der Behandlungseffekt war bei den Patienten aller untersuchten Behinderungsstufen sowie unabhängig von akuten Schüben festzustellen.

In der zweiten klinischen Prüfung zu Extavia bei Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose wurde keine Verzögerung der Zeit bis zur Verschlimmerung der Behinderung beobachtet. Es liegen Hinweise darauf vor, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten insgesamt weniger akute Krankheitsgeschehen zeigten als die in der anderen Studie untersuchten Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose.

Bei der retrospektiven Metaanalyse, in die die Daten beider Studien einfließen, wurde ein statistisch signifikanter Gesamtbehandlungseffekt festgestellt (P=0,0076; 8,0 Mio IE Extavia versus alle Placebo-Patienten).

Retrospektive Subgruppen-Analysen ergaben, dass mit einem Behandlungseffekt auf das Fortschreiten der Behinderung am ehesten bei Patienten mit akutem Krankheitsgeschehen vor Beginn der Behandlung zu rechnen ist (Hazard-Ratio 0,72; 95%-Konfidenzintervall [0,59- 0,88], P=0,0011, entsprechend einer 28%igen Risikominderung durch Extavia bei Patienten im Schub oder bei ausgeprägter Verschlechterung des EDSS-Wertes, 8,0 Mio IE Extavia versus alle Placebo-Patienten). Diese retrospektiven Subgruppen-Analysen legten den Schluss nahe, dass Schübe sowie ausgeprägte Verschlechterungen der EDSS-Werte (EDSS > 1 Punkte oder > ½ Punkt bei EDSS-Werten ≥ 6 in den letzten zwei Jahren) die Identifikation von Patienten mit aktivem Krankheitsgeschehen erleichtern.

In beiden klinischen Studien zeigten mit Extavia behandelte Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose einen Rückgang (30 %) der Häufigkeit klinischer Schübe. Es liegen keine Hinweise auf einen Einfluss von Extavia auf die Schubdauer vor.

Erstmaliges, auf eine Multiple Sklerose hinweisendes demyelisierendes Ereignis

Eine kontrollierte Studie zu Extavia wurde mit Patienten mit erstmaligem klinischem Ereignis und auf eine Multiple Sklerose hinweisendem Befund in der Magnetresonanztomografie (MRT) (mindestens zwei klinisch stille Läsionen im T2-gewichteten MRT) durchgeführt. Die Studie schloss Patienten mit monofokalem oder multifokalem Erkrankungsbeginn ein (d. h. Patienten mit klinischem Nachweis einer einzelnen bzw. mindestens zweier Läsionen des Zentralnervensystems). Andere Erkrankungen als die Multiple Sklerose, die die Symptome des Patienten besser erklären könnten, mussten ausgeschlossen worden sein. Die Studie bestand aus zwei Abschnitten, einem placebokontrollierten Teil und einer vorhergeplanten Nachbeobachtungsphase. Der placebokontrollierte Teil dauerte zwei Jahre oder so lange, bis die Patienten eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose (CDMS) aufwiesen, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Nach der placebokontrollierten Phase traten die Patienten in die vorhergeplante Nachbeobachtungsphase unter Extavia ein. Darin wurde die Wirkung eines sofortigen Beginns der Behandlung mit Extavia mit der einer verzögert einsetzenden Behandlung bewertet, indem die ursprünglich auf Extavia randomisierten Patienten („sofort behandelte Gruppe“) mit ursprünglich auf Placebo randomisierten Patienten („verzögert behandelte Gruppe“) verglichen wurden. Patienten und Prüfer blieben hinsichtlich der Anfangsbehandlung verblindet.

In dem placebokontrollierten Teil verzögerte Extavia das Fortschreiten vom ersten klinischen Ereignis hin zu einer klinisch gesicherten Multiple Sklerose (CDMS) in statistisch signifikanter und klinisch relevanter Weise, entsprechend einer Risikoreduktion von 47 % (Hazard Ratio = 0,52; 95%-Konfidenzintervall (0,39; 0,73); $p < 0,0001$). Über den Studienzeitraum von zwei Jahren kam es bei 45 % der Patienten der Placebogruppe gegenüber 28 % der Patienten der Extavia-Gruppe zu einer CDMS (Kaplan-Meier-Analyse). Extavia verlängerte die Zeit bis zu einer CDMS um 363 Tage, und zwar von 255 Tagen in der Placebogruppe auf 618 Tage in der Extavia-Gruppe (basierend auf der 25. Perzentile). Dieser Behandlungserfolg war nach dem zusätzlichen Jahr Nachbeobachtung immer noch feststellbar; die Risikoreduktion betrug zu diesem Zeitpunkt 41 % (Hazard Ratio = 0,59; 95%-Konfidenzintervall (0,42; 0,83); $p < 0,0011$). Über den Studienzeitraum von drei Jahren kam es bei 51 % der Patienten der verzögert behandelten Gruppe gegenüber 37 % der Patienten der sofort behandelten Gruppe zu einer CDMS (Kaplan-Meier-Analyse). Der anhaltende Behandlungserfolg war feststellbar, obwohl die Mehrzahl der Patienten der Placebo-Gruppe im dritten Studienjahr mit Extavia behandelt wurde.

Die Robustheit des Behandlungseffekts zeigte sich auch in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer Multiplen Sklerose gemäß den Kriterien nach McDonald: Über die Dauer von 2 Jahren ist das Risiko für eine Progredienz in der Placebogruppe 85 % und in der Extavia-Gruppe 69 % (Hazard Ratio = 0,57; 95%-Konfidenzintervall (0,46; 0,71); $p < 0,00001$).

Nach drei Jahren zeigte eine vorhergeplante Zwischenanalyse ein Fortschreiten im EDSS-Wert (bestätigte Zunahme des EDSS von größer oder gleich 1 im Vergleich zum Ausgangswert) bei 24 % der Patienten in der verzögert behandelten Gruppe gegenüber 16 % in der sofort behandelten Gruppe (Hazard Ratio = 0,6; 95%-Konfidenzintervall (0,39; 0,92); $p < 0,022$). Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Fortschreitens der Einschränkung bei der Mehrzahl der Patienten, die eine „sofortige“ Behandlung erhielten. Die Patienten werden weiter beobachtet, um zusätzliche Daten zu erhalten. Es konnte kein Nutzen, der Extavia zugeschrieben werden kann, hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen als FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index) festgestellt werden.

Subgruppenanalysen nach Baseline-Faktoren erbrachten in allen untersuchten Subgruppen den Nachweis einer Wirksamkeit. Eine signifikante Wirkung wurde ebenfalls bei Patienten mit weniger disseminierter und weniger aktiver Erkrankung zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses erzielt. Das Risiko für eine Progredienz zu einer CDMS bei Patienten mit monofokalem Beginn betrug über die Dauer von 2 Jahren 47 % (Placebo) und 24 % (Extavia), ohne Gadolinium-(Gd)-Anreicherung 41 % (Placebo) und 20 % (Extavia), und bei Patienten mit weniger als 9 T2-Läsionen 39 % (Placebo) und 18 % (Extavia). Weitere Subgruppenanalysen zeigten bei monofokalen Patienten mit mindestens 9 T2-Läsionen ein hohes Risiko für CDMS (55 % Risiko in der Placebogruppe, 26 % für Extavia) oder Gd-Anreicherung (63 % gegen 33 %) ein hohes Risiko für eine Progredienz hin zu einer CDMS innerhalb von 2 Jahren. Bei multifokalen Patienten war das CDMS-Risiko von den MRT-Befunden im Ausgangszustand unabhängig. Diese Patienten gelten aufgrund der sich aus dem klinischen Befund ergebenden disseminierten Erkrankung als mit einem hohen CDMS-Risiko behaftet. Allerdings sind die Langzeitauswirkungen einer Frühtherapie mit Extavia auch in diesen Untergruppen mit hohem Risiko unbekannt, da die Studie im Wesentlichen darauf ausgelegt war, die Zeit bis zur CDMS zu bestimmen und nicht die langfristige Entwicklung der Erkrankung zu untersuchen. Darüber hinaus gibt es derzeit keine auf breiter Basis anerkannte Definition für einen Hoch-Risiko-Patienten, obwohl ein mehr konservativer Ansatz von mindestens 9 T2-hyperintensiven Läsionen auf der Initialaufnahme und wenigstens einer neuen T2- oder einer neuen Gd-anreichernden Läsion auf einer Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach Initialaufnahme gemacht wurde, ausgeht. In jedem Fall sollte eine Therapie nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die als Patienten mit hohem Risiko eingestuft werden.

Wie die hohe Rate von Studienabschlüssen zeigt (92,8 % in der Extavia-Gruppe) wurde die Behandlung mit Extavia in dieser Studie von Patienten mit einem erstmaligen klinischen Ereignis gut angenommen. Um die Verträglichkeit von Extavia in der Studie an Patienten mit einem ersten klinischen Ereignis zu verbessern, wurde eine Auftitrierung der Dosis vorgenommen und es wurden zu Beginn der Behandlung nicht-steroidale Antirheumatika verabreicht. Darüber hinaus wurde von der Mehrzahl der Patienten über den gesamten Studienzeitraum ein Autoinjektor verwendet.

RR-MS, SP-MS und erstmaliges auf eine Multiple Sklerose hinweisendes demyelisierendes Ereignis
Extavia erwies sich in allen Multiple-Sklerose-Studien bei der Reduktion des aktiven Krankheitsgeschehens (akutes entzündliches Geschehen im zentralen Nervensystem und bleibende Gewebeveränderungen) als wirksam, wie Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen zeigten. Das Verhältnis zwischen akutem Krankheitsgeschehen bei der Multiplen Sklerose, wie es im MRT erfasst werden kann, und dem klinischen Outcome wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Extavia-Serumspiegel wurden bei Patienten und freiwilligen Probanden mithilfe eines nicht vollständig spezifischen Bioassays verfolgt. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 40 IE/ml wurden 1–8 Stunden nach subkutaner Injektion von 500 Mikrogramm (16,0 Mio. IE) Interferon beta-1b gefunden. In verschiedenen Studien wurden aus dem Serum mittlere Clearance-Raten bis zu 30 ml·min⁻¹·kg⁻¹ und Dispositions-Halbwertszeiten bis zu 5 Stunden bestimmt.

Die Anwendung von Extavia-Injektionen in zweitägigem Abstand führt nicht zu einem Anstieg des Serumspiegels. Die Pharmakokinetik scheint sich im Verlauf der Therapie nicht zu verändern.

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Interferon beta-1b betrug etwa 50 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden nicht durchgeführt. Da Nager nicht auf humanes Interferon beta reagieren, wurden Untersuchungen mit wiederholter Verabreichung an Rhesus-Affen durchgeführt. Es wurde eine vorübergehende Hyperthermie sowie ein signifikanter Anstieg der Lymphozyten und eine signifikante Abnahme der Thrombozyten und der segmentierten neutrophilen Granulozyten beobachtet.

Langzeittoxizitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien mit Rhesus-Affen zeigten toxische Einflüsse auf das Muttertier und eine erhöhte Abortrate mit daraus resultierender pränataler Mortalität. Bei den überlebenden Tieren wurden keine Missbildungen festgestellt.

Untersuchungen zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Einflüsse auf den Fruchtbarkeitszyklus von Affen wurden nicht beobachtet. Erfahrungen mit anderen Interferonen legen die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit nahe.

In der einzigen Studie zur Genotoxizität (Ames-Test) wurde keine mutagene Wirkung beobachtet. Untersuchungen zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Ein *In-vitro*-Zelltransformationstest lieferte keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Albumin vom Menschen
Mannitol (E421)

Lösungsmittel

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit dem unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, mitgelieferten Lösungsmittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen, obwohl die Anwendungsstabilität für 3 Stunden bei 2°C – 8°C nachgewiesen wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

3 ml-Durchstechflasche (farblos, Typ I-Glas) mit Butyl-Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Verschlusskappe enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. IE) des (rekombinanten Interferon beta-1b) Pulvers.

Lösungsmittel

2,25 ml-skalierte (mit Dosismarkierungen: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1 ml) Fertigspritze (Typ I-Glas) mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Packungsgrößen

- Packung mit 5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- Packung mit 14 Durchstechflaschen mit Pulver und 14 Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- Packung mit 15 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- Packung mit 14 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel

- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 (3×14) Durchstechflaschen mit Pulver und 42 (3×14) Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 45 (3×15) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3×15) Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 (3×14) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3×15) Fertigspritzen mit Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Daher kann die Nadelschutzkappe Naturlatex enthalten und sollte von Personen, die auf diese Substanz empfindlich reagieren, nicht gehandhabt werden.

Rekonstitution

Zur Rekonstitution des Pulvers werden 1,2 ml Lösungsmittel (Natriumchlorid Injektionslösung 5,4 mg/ml (0,54 %) mittels einer Nadel oder eines Vial-Adapters aus der Lösungsmittel enthaltenden Fertigspritze in die Extavia-Durchstechflasche überführt. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte sich ohne Schütteln vollständig lösen. Nach der Rekonstitution werden für die Verabreichung von 250 Mikrogramm Extavia 1,0 ml der Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen.

Prüfung vor der Verwendung

Vor der Verwendung ist die rekonstituierte Lösung visuell zu prüfen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis leicht gelblich und leicht milchig bis milchig.

Sie ist zu verwerfen, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/454/008-014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Soweit nicht anders angegeben, muss der PSUR Einreichungs-Zyklus für Extavia dem PSUR Einreichungs-Zyklus für das Referenzarzneimittel Betaferon folgen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Extavia 250 Mikrogramm/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Millionen IE) Interferon beta-1b.
1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Millionen IE) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver: Albumin vom Menschen, Mannitol

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel

14 Durchstechflaschen mit Pulver und 14 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel

15 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel

14 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/08/454/008 | 15 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/010 | 5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/011 | 14 Durchstechflaschen mit Pulver und 14 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/013 | 14 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Extavia

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH DER BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Extavia 250 Mikrogramm/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Millionen IE) Interferon beta-1b.
1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Millionen IE) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver: Albumin vom Menschen, Mannitol

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

3-Monats-Mehrfachpackung: 42 (3 Teilpackungen zu jeweils 14) Durchstechflaschen mit Pulver und 42 (3 Teilpackungen zu jeweils 14) Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel.

3-Monats-Mehrfachpackung: 45 (3 Teilpackungen zu jeweils 15) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3 Teilpackungen zu jeweils 15) Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel.

3-Monats-Mehrfachpackung: 42 (3 Teilpackungen zu jeweils 14) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3 Teilpackungen zu jeweils 15) Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/08/454/009 | 3-Monats-Mehrfachpackung mit 45 Durchstechflaschen mit Pulver und 45 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/012 | 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 Durchstechflaschen mit Pulver und 42 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/014 | 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 Durchstechflaschen mit Pulver und 45 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Extavia

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Extavia 250 Mikrogramm/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Millionen IE) Interferon beta-1b.
1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Millionen IE) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Pulver: Albumin vom Menschen, Mannitol
Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

14 Durchstechflaschen mit Pulver und 14 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel. Teil einer 3-Monats-Mehrfachpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

15 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel. Teil einer 3-Monats-Mehrfachpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

14 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel. Teil einer 3-Monats-Mehrfachpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.
Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/08/454/009 | 3-Monats-Mehrfachpackung mit 45 Durchstechflaschen mit Pulver und 45 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/012 | 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 Durchstechflaschen mit Pulver und 42 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |
| EU/1/08/454/014 | 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 Durchstechflaschen mit Pulver und 45 Fertigspritzen mit Lösungsmittel |

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Extavia

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Extavia 250 Mikrogramm/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

Nach Rekonstitution wird die sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE)/ml Interferon beta-1b nach Rekonstitution

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel zur Rekonstitution von Extavia
1,2 ml Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Packungsbeilage beachten.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Extavia
Zur subkutanen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,2 ml Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

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

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Extavia 250 Mikrogramm/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Interferon beta-1b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Extavia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Extavia beachten?
3. Wie ist Extavia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Extavia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
Anhang: Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion

1. Was ist Extavia und wofür wird es angewendet?

Was ist Extavia?

Extavia ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der sogenannten Interferone und wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt. Interferone sind vom Körper selbst produzierte Proteine, die bei Angriffen auf das Immunsystem, wie z. B. Virusinfektionen, die Abwehr unterstützen.

Wie wirkt Extavia?

Die **Multiple Sklerose (MS)** ist eine chronische Erkrankung, die sich auf das Zentralnervensystem (ZNS), vor allem auf die Funktion des Gehirns und des Rückenmarks, auswirkt. Bei MS zerstören Entzündungsvorgänge die Schutzhülle (Myelinscheide), die die Nerven des ZNS umgibt, und verhindern eine ordnungsgemäße Funktion der Nerven. Dies nennt man Myelinverlust (Demyelinisierung).

Die genaue Ursache der MS ist unbekannt. Es wird angenommen, dass bei dem Prozess, der das ZNS schädigt, eine anormale Reaktion des körpereigenen Immunsystems eine wichtige Rolle spielt.

Die Schädigung des ZNS kann während einer MS-Attacke (Schub) stattfinden. Dadurch kann es zu einer vorübergehenden Behinderung kommen, wie z. B. zu Schwierigkeiten beim Gehen. Die Symptome können vollständig oder teilweise wieder verschwinden.

Es wurde gezeigt, dass Interferon beta-1b die Immunreaktion verändert und dazu beiträgt, die Krankheitsaktivität zu vermindern.

Auf welche Weise hilft Extavia bei der Bekämpfung Ihrer Krankheit?

Ein einzelnes klinisches Ereignis, das auf ein hohes Risiko für das Auftreten einer Multiplen Sklerose hinweist: Extavia verlangsamt nachweislich das Fortschreiten zu einer eindeutigen Multiplen Sklerose.

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose: Bei Menschen mit schubförmig-remittierender MS kommt es zu gelegentlichen Krankheitsattacken bzw. Schüben, in deren Verlauf die Symptome merklich stärker werden. Extavia vermindert nachweislich die Zahl der Schübe und verringert ihren Schweregrad. Extavia verringert die Zahl krankheitsbedingter Krankenhausaufenthalte und verlängert die schubfreien Zeiten.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose: Bei Menschen mit schubförmig-remittierender MS kommt es in einigen Fällen zu einer Zunahme der Symptome und zum Fortschreiten hin zu einer anderen MS-Form, der sogenannten sekundär progredienten MS. Bei dieser Form fühlen sich die Patienten, unabhängig von Schüben, zunehmend beeinträchtigt. Extavia kann die Anzahl und den Schweregrad der Schübe vermindern und das Fortschreiten der Behinderung verlangsamen.

Wofür wird Extavia angewendet?

Extavia ist für die Anwendung bei Patienten bestimmt,

- ▶ **die zum ersten Mal Beschwerden hatten, die auf ein hohes Risiko für das Auftreten einer Multiplen Sklerose hinweisen.** Bevor Sie behandelt werden, wird Ihr Arzt alle anderen möglichen Ursachen für Ihre Beschwerden ausschließen.
- ▶ **die an einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose mit mindestens zwei Schüben innerhalb der letzten zwei Jahre leiden.**
- ▶ **die an einer sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit Krankheitsaktivität, erkennbar an Schüben, leiden.**

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Extavia beachten?

Extavia darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta, Humanalbumin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie gerade an einer schweren Depression und/oder unter Suizidgedanken leiden** (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden** (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, „Anwendung von Extavia zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

► **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn davon etwas bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Extavia anwenden:

- **wenn Sie eine monoklonale Gammopathie haben. Bei dieser Krankheit des Immunsystems findet sich ein abnormes Protein im Blut.** Bei Anwendung von Arzneimitteln wie Extavia können Probleme mit den kleinen Blutgefäßen (Kapillare) auftreten (systemisches Kapillarlecksyndrom). Dies kann zum Schock (Kollaps) und sogar zum Tod führen.
- **wenn Sie eine Depression hatten oder haben oder schon einmal Suizidgedanken hatten.** Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung sorgfältig überwachen. Bei schwerer Depression und/oder Suizidgedanken wird man Ihnen kein Extavia verordnen (siehe auch „Extavia darf nicht angewendet werden“).
- **wenn Sie irgendwann einmal Krampfanfälle hatten oder wenn Sie Medikamente zur Behandlung einer Epilepsie (Antiepileptika) einnehmen,** wird Ihr Arzt Ihre Behandlung sorgfältig überwachen (siehe auch „Anwendung von Extavia zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- **wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben,** wird Ihr Arzt eventuell während der Behandlung Ihre Nierenfunktion kontrollieren.
- **wenn Sie bereits einmal eine allergische Reaktion gegen Latex hatten.** Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Daher kann die Nadelschutzkappe Naturlatex enthalten.

Auch über Folgendes muss Ihr Arzt informiert werden, **während Sie Extavia anwenden:**

- **wenn bei Ihnen Symptome, wie z. B. Juckreiz am ganzen Körper, Schwellung des Gesichts und/oder der Zunge oder plötzliche Atemnot auftreten.** Dies können Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein, die lebensbedrohlich werden kann.
 - **wenn Sie sich deutlich trauriger oder hoffnungsloser fühlen als vor Beginn der Behandlung mit Extavia oder wenn Sie Suizidgedanken haben.** Wenn Sie während der Extavia-Behandlung depressiv werden, kann es sein, dass Sie eine besondere Therapie benötigen. Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen und eventuell auch einen Abbruch Ihrer Behandlung in Erwägung ziehen. Wenn Sie an einer schweren Depression und/oder Suizidgedanken leiden, werden Sie nicht mit Extavia behandelt (siehe auch „Extavia darf nicht angewendet werden“).
 - **wenn Sie eine ungewöhnliche Neigung zu blauen Flecken oder übermäßiges Bluten nach Verletzungen bemerken oder besonders viele Infektionen zu haben scheinen.** Dies könnte eine Abnahme der Zahl der Blutzellen oder der Blutplättchen (Zellen, die bei der Blutgerinnung mitwirken) anzeigen. Eventuell ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich.
 - **wenn Sie an Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein (Übelkeit), wiederholtem Erbrechen leiden, und insbesondere wenn Sie ausgedehntem Juckreiz, Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge oder eine Neigung zu blauen Flecken beobachten.** Diese Symptome können Leberprobleme anzeigen. Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Extavia behandelt wurden, traten Veränderungen der Leberwerte auf. Wie für andere Beta-Interferone auch, wurde bei Patienten unter Extavia selten über schwere Leberschäden, einschließlich Leberversagen, berichtet. Die schwerwiegendsten Fälle wurden bei Patienten berichtet, die andere Arzneimittel einnahmen oder an Krankheiten litten, die die Leber beeinträchtigen können (z. B. Alkoholmissbrauch, schwere Infektion).
 - **wenn Sie Symptome wie unregelmäßigen Herzschlag, Schwellungen, wie z. B. an den Fußknöcheln oder Beinen oder Atemnot bemerken.** Dies kann auf eine Krankheit des Herzmuskels (Kardiomyopathie) hindeuten, über die bei Patienten unter Extavia berichtet wurde.
 - **wenn Sie an Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, und/oder an Unwohlsein leiden oder Fieber haben.** Dies kann auf eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) hindeuten, über die unter Extavia berichtet wurde. Damit verbunden ist oft ein Anstieg bestimmter Blutfette (Triglyzeride).
- **Beenden Sie die Anwendung von Extavia und informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn irgendetwas davon eintritt.**

Was ist während der Anwendung von Extavia noch zu beachten?

- **Es müssen Blutuntersuchungen durchgeführt werden**, um die Zahl der Blutzellen, die Blutchemie und die Leberenzyme zu bestimmen. Dies geschieht **vor Beginn der Behandlung mit Extavia, regelmäßig nach Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung**, auch wenn Sie keine besonderen Symptome haben. Diese Blutuntersuchungen kommen zu den Untersuchungen hinzu, die standardmäßig zur Kontrolle der MS gemacht werden.
- **Wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden, können die grippeähnlichen Symptome, die oft zu Beginn der Behandlung auftreten, belastend für Sie sein.** Extavia muss mit Vorsicht verabreicht werden. Ihr Arzt wird Sie daraufhin überwachen, ob sich Ihre Herzerkrankung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, verschlechtert. Extavia selbst hat keine direkte Auswirkung auf das Herz.
- **Ihr Arzt wird Ihre Schilddrüsenfunktion untersuchen**, entweder regelmäßig oder wann immer er es aus sonstigen Gründen für erforderlich hält.
- **Da Extavia Humanalbumin enthält, besteht das potenzielle Risiko einer Übertragung von Viruserkrankungen.** Das Risiko einer Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD) kann nicht ausgeschlossen werden.
- **Während der Behandlung mit Extavia kann Ihr Körper sogenannte neutralisierende Antikörper bilden**, die mit Extavia reagieren können. Es ist noch nicht klar, ob diese neutralisierenden Antikörper die Wirksamkeit der Behandlung vermindern. Nicht alle Patienten bilden neutralisierende Antikörper. Zurzeit kann man nicht vorhersagen, welche Patienten zu dieser Gruppe gehören.
- **Während der Behandlung mit Extavia können Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung (Glomerulosklerose) auftreten, die Ihre Nierenfunktion einschränken können.** Ihr Arzt kann Tests durchführen, um Ihre Nierenfunktion zu überprüfen.
- **Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten.** Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Extavia auftreten. Ihr Arzt wird ggf. Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.
- **Während Ihrer Behandlung kann es zu blasser oder gelber Haut oder dunklem Urin kommen, möglicherweise begleitet von ungewöhnlichem Schwindel, Müdigkeit oder Atemnot.** Dies können Symptome eines Abbaus roter Blutkörperchen sein. Dies kann einige Wochen bis mehrere Jahre nach dem Start von Extavia geschehen. Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen durchführen. Informieren Sie Ihren Arzt über andere Arzneimittel, die Sie gleichzeitig mit Extavia einnehmen.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Behandlung mit Extavia sind Reaktionen an der Injektionsstelle wahrscheinlich. Symptome umfassen Rötung, Schwellung, Verfärbung der Haut, Entzündung, Schmerz und Überempfindlichkeit. Infektionen im Bereich der Injektionsstelle und Hautschädigung und Gewebeerstörung (Nekrosen) im Bereich der Injektionsstelle wurden seltener berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle nehmen gewöhnlich mit der Zeit ab.

Haut- und Gewebeschäden an der Injektionsstelle können zu Narbenbildung führen. Wenn diese schwerwiegend sind, muss ein Arzt eventuell Fremdmaterial und abgestorbenes Gewebe entfernen (Debridement). Seltener ist eine Hauttransplantation erforderlich, deren Heilung bis zu 6 Monate dauern kann.

Um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle wie z. B. eine Infektion oder Nekrose zu vermindern, müssen Sie:

- eine sterile (aseptische) Injektionstechnik verwenden,
- die Injektionsstelle bei jeder Injektion wechseln (siehe Anhang „Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion“)

Reaktionen an der Injektionsstelle können Sie durch Verwendung eines Autoinjektors verringern und durch Abwechslung der Injektionsstellen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann Ihnen mehr dazu sagen.

Wenn es bei Ihnen zu einer Hautschädigung kommt, die mit einer Schwellung oder Absonderung von Flüssigkeit aus der Injektionsstelle verbunden ist:

- ▶ **Beenden Sie die Extavia-Injektionen** und wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- ▶ **Wenn Sie nur eine wunde Injektionsstelle (Läsion) haben und die Gewebeerstörung (Nekrose) nicht zu ausgedehnt ist, können Sie Extavia weiter anwenden.**
- ▶ **Wenn Sie mehr als eine wunde Injektionsstelle (multiple Läsionen) haben,** müssen Sie die Anwendung von Extavia unterbrechen, bis Ihre Haut geheilt ist.

Ihr Arzt wird regelmäßig kontrollieren, wie Sie Ihre Selbstinjektion vornehmen, besonders dann, wenn bei Ihnen Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine gezielten klinischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Für Jugendliche von 12–17 Jahren liegen jedoch in begrenztem Umfang Daten vor. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Sicherheit von Extavia in dieser Altersgruppe der Sicherheit bei Erwachsenen gleicht. Bei Kindern unter 12 Jahren sollte Extavia nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

Anwendung von Extavia zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Es wurden keine gezielten Wechselwirkungsstudien durchgeführt, um zu untersuchen, ob Extavia andere Arzneimittel beeinflusst oder von ihnen beeinflusst wird.

Die Anwendung von Extavia zusammen mit anderen Arzneimitteln, die die Immunantwort beeinflussen, wird nicht empfohlen, mit Ausnahme entzündungshemmender Arzneimittel, sogenannter Kortikosteroide, und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH).

Vorsicht bei der Anwendung von Extavia ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- **Arzneimitteln, für deren Abbau im Körper ein bestimmtes Enzymsystem der Leber** (das Cytochrom-P450-System) **benötigt wird,** z. B. Medikamente zur Behandlung der Epilepsie (wie Phenytoin).
- **Arzneimitteln, die die Bildung von Blutzellen beeinflussen.**

Anwendung von Extavia zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Extavia wird unter die Haut gespritzt. Was Sie essen oder trinken wird daher voraussichtlich keine Auswirkung auf Extavia haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Extavia kann während des Stillens angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Extavia kann Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem verursachen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Wenn Sie besonders empfindlich sind, kann dadurch Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden.

Extavia enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Extavia anzuwenden?

Eine Behandlung mit Extavia muss unter Aufsicht eines in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt jeden zweiten Tag (einmal alle zwei Tage) 1,0 ml der zubereiteten Extavia-Injektionslösung (siehe Anhang „Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion“ im zweiten Teil dieser Gebrauchsinformation) unter die Haut (subkutan) injiziert. Dies entspricht 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b.

Im Allgemeinen sollte die Behandlung mit einer niedrigen Dosis von 0,25 ml (62,5 Mikrogramm) **begonnen werden.** Ihre Dosis wird dann schrittweise auf die volle Dosis von 1,0 ml (250 Mikrogramm) gesteigert.

Die Dosis sollte bei jeder vierten Injektion in vier Schritten (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) gesteigert werden. Je nach den bei Behandlungsbeginn möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen, kann Ihr Arzt gemeinsam mit Ihnen entscheiden, die Abstände zwischen den Dosissteigerungen zu verändern.

Herstellung der Injektionslösung

Vor jeder Injektion muss die Extavia-Lösung aus Extavia-Pulver in einer Durchstechflasche und 1,2 ml Lösungsmittel aus einer damit gefüllten Spritze **hergestellt werden.** Dies wird entweder von Ihrem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal durchgeführt, oder von Ihnen selbst, nachdem Sie dies gründlich geübt haben.

Eine ausführliche Anleitung zur Selbstinjektion von Extavia unter die Haut finden Sie im Anhang am Ende dieser Packungsbeilage. In dieser Anleitung wird Ihnen außerdem erläutert, wie die Extavia-Injektionslösung hergestellt wird.

Die Injektionsstelle muss regelmäßig gewechselt werden. Siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“. Folgen Sie den Anweisungen unter „Rotation der Injektionsstellen“ im Anhang am Ende dieser Gebrauchsanweisung.

Dauer der Anwendung

Gegenwärtig ist nicht bekannt, wie lange eine Behandlung mit Extavia dauern sollte. **Über die Dauer der Behandlung entscheidet Ihr Arzt gemeinsam mit Ihnen.**

Wenn Sie eine größere Menge von Extavia angewendet haben, als Sie sollten

Auch die Anwendung eines Vielfachen der zur Behandlung der Multiplen Sklerose empfohlenen Extavia-Dosis führte nicht zu lebensbedrohlichen Situationen.

► **Informieren Sie Ihren Arzt,** wenn Sie zu viel Extavia oder Extavia zu häufig injiziert haben.

Wenn Sie die Anwendung von Extavia vergessen haben

Wenn Sie die Selbstinjektion zur vorgesehenen Zeit vergessen haben, holen Sie sie sofort nach, sobald es Ihnen eingefallen ist. Ihre darauffolgende nächste Injektion sollten Sie sich dann 48 Stunden später geben.

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Einzeldosis vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Extavia abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung beendet haben oder beenden möchten. Es sind keine akuten Entzugssymptome zu erwarten, wenn Sie Extavia absetzen.

- ▶ Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Extavia kann schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

▶ Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und wenden Sie Extavia nicht mehr an:

- wenn bei Ihnen Symptome wie z. B. Juckreiz am ganzen Körper, Schwellung des Gesichts und/oder der Zunge oder plötzliche Atemnot auftreten.
- wenn Sie sich deutlich trauriger oder hoffnungsloser fühlen als vor der Behandlung mit Extavia oder wenn Sie Suizidgedanken haben.
- wenn Sie eine ungewöhnliche Neigung zu blauen Flecken oder übermäßiges Bluten nach einer Verletzung bemerken, oder wenn sie viele Infektionen zu haben scheinen.
- wenn Sie an Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein (Übelkeit), wiederholtem Erbrechen leiden, insbesondere wenn Sie ausgedehnten Juckreiz, Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge oder eine Neigung zu blauen Flecken beobachten.
- wenn Sie Symptome wie unregelmäßigen Herzschlag, Schwellungen, wie z. B. an den Fußknöcheln oder Beinen oder Atemnot feststellen.
- wenn Sie an Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, und/oder Unwohlsein leiden oder Fieber haben.

▶ Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:

- wenn bei Ihnen einige oder alle dieser Symptome auftreten: schäumender Urin, Müdigkeit, Schwellungen, besonders der Knöchel und der Augenlider, und Gewichtszunahme. Dies können Anzeichen möglicher Nierenprobleme sein.

Zu Beginn der Behandlung sind Nebenwirkungen häufig, diese nehmen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind:

- ▶ **Grippeähnliche Symptome**, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen. Diese Symptome können durch die Einnahme von Paracetamol oder nichtsteroidalen entzündungshemmenden Mitteln, wie z. B. Ibuprofen gemildert werden.
- ▶ **Reaktionen an der Injektionsstelle**. Mögliche Symptome sind Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Infektion, Schmerzen, Überempfindlichkeit, Gewebeerstörung (Nekrose). Weitere Informationen und Empfehlungen zum Vorgehen bei einer Reaktion an der Injektionsstelle siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in Abschnitt 2. Reaktionen an der Injektionsstelle können durch Anwendung eines Autoinjektors vermindert werden und durch Abwechslung der Injektionsstellen. Wenden Sie sich wegen weiterer Informationen an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Um das Risiko für Nebenwirkungen zu Behandlungsbeginn zu verringern, sollte Ihr Arzt Ihnen zunächst eine niedrige Dosis Extavia verordnen und diese schrittweise steigern (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Extavia anzuwenden?“).

Die folgende Liste von Nebenwirkungen basiert auf Meldungen aus klinischen Studien mit Extavia und auf Meldungen nach der Marktzulassung des Präparats .

- ▶ **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):**
 - Abnahme der weißen Blutkörperchen,
 - Kopfschmerzen,
 - Schlaflosigkeit (Insomnie),
 - Bauchschmerzen,
 - ein bestimmtes Leberenzym (Alanin-Aminotransferase oder ALAT) kann ansteigen (dies zeigt sich in Blutuntersuchungen),
 - Hautausschlag,
 - Hauterkrankungen,
 - Muskelschmerzen (Myalgie),
 - Muskelsteifigkeit (Hypertonus),
 - schmerzende Gelenke (Arthralgie),
 - starker Harndrang,
 - Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerzen, allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit),
 - grippeähnliche Symptome, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Einlagerung von Flüssigkeit in den Armen oder Beinen (periphere Ödeme), Kräfteverlust/-mangel (Asthenie).

► **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):**

- geschwollene Lymphdrüsen (Lymphadenopathie),
- die Anzahl der roten Blutzellen kann sich vermindern (Anämie),
- Funktionsstörung der Schilddrüse (zu geringe Hormonproduktion) (Hypothyreose),
- Gewichtszunahme, Gewichtsverlust,
- Verwirrtheit,
- ungewöhnlich schnelles Herzklopfen (Tachykardie),
- erhöhter Blutdruck (Hypertonie),
- ein bestimmtes Leberenzym (Aspartat-Aminotransferase oder ASAT) kann ansteigen (dies zeigt sich in Blutuntersuchungen),
- Atemnot (Dyspnoe),
- möglicher Anstieg eines von der Leber produzierten rötlich-gelben Farbstoffs (Bilirubin) (zeigt sich in Blutuntersuchungen),
- geschwollene und meist juckende Flecken auf Haut oder Schleimhäuten (Urtikaria),
- Juckreiz (Pruritus),
- Haarausfall auf dem Kopf (Alopezie),
- Menstruationsstörungen (Menorrhagie).
- starke Gebärmutterblutungen (Metrorrhagie), insbesondere zwischen den Regelblutungen,
- Impotenz,
- Hautschädigung und Gewebeerstörung (Nekrose) an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“),
- Brustschmerzen,
- Unwohlsein.

► **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):**

- die Anzahl der Thrombozyten (die bei der Blutgerinnung mitwirken) kann sich vermindern (Thrombopenie),
- eine bestimmte Art von Blutfetten (Triglyzeride) kann ansteigen (zeigt sich in Blutuntersuchungen), siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“,
- Suizidversuche,
- Stimmungsschwankungen,
- Krampfanfall,
- möglicher Anstieg eines bestimmten Leberenzym (Gamma-GT) im Blut (zeigt sich in Blutuntersuchungen),
- Leberentzündung (Hepatitis),
- Hautverfärbung,
- Nierenprobleme, einschließlich Narbenbildung (Glomerulosklerose), die Ihre Nierenfunktion einschränken können.

► **Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen):**

- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen,
- schwerwiegende allergische (anaphylaktische) Reaktionen,
- Funktionsstörung der Schilddrüse (Schilddrüsenerkrankungen), zu starke Hormonproduktion (Hyperthyreose),
- starke Appetitlosigkeit, die zu Gewichtsverlust führt (Anorexie),
- Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie),
- plötzliche Atemnot (Bronchospasmus),
- Bauchspeicheldrüsenerkrankung (Pankreatitis), siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“,
- Funktionsstörung der Leber (Leberschäden einschließlich Hepatitis, Leberversagen).

► **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):**

- Abbau der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie),
- Bei Anwendung von Arzneimitteln wie Extavia kann es zu Problemen mit den kleinen Blutgefäßen (Kapillaren) kommen (systemisches Kapillarleck-Syndrom),
- Depression, Angst,
- Schwindel,
- unregelmäßiges, schnelles oder pulsierendes Herzklopfen (Palpitationen),
- Rötung und/oder einschießende Gesichtsröte aufgrund einer Erweiterung von Blutgefäßen (Vasodilatation),
- schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren (*pulmonale arterielle Hypertonie*). Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Extavia,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Durchfall,
- Hautausschlag, Rötung der Gesichtshaut, Gelenkschmerzen, Fieber, Schwäche und andere durch das Arzneimittel verursachte Symptome (Arzneimittel-induzierter Lupus erythematoses),
- Menstruationsstörungen,
- Schwitzen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Extavia aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Nach Herstellung der Lösung sollten Sie sie sofort injizieren. Wenn Ihnen das nicht möglich ist, können Sie die Lösung noch innerhalb von 3 Stunden anwenden, wenn sie im Kühlschrank (bei 2°C – 8°C) gelagert wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung Partikel enthält oder verfärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Extavia enthält

- Der Wirkstoff ist Interferon beta-1b. Eine Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. IE) Interferon beta-1b pro Durchstechflasche. Nach Zubereitung der Lösung enthält 1 Milliliter 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE) Interferon beta-1b.
- Die sonstigen Bestandteile sind
 - im Pulver: Mannitol und Humanalbumin.
 - im Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Daher kann die Nadelschutzkappe Naturlatex enthalten.

Wie Extavia aussieht und Inhalt der Packung

Extavia ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis weißlich.

Das Extavia-Pulver wird in einer 3-ml-Durchstechflasche geliefert.

Das Lösungsmittel ist eine klare/farblose Lösung.

Das Lösungsmittel für Extavia wird in einer 2,25-ml-Fertigspritze geliefert und enthält 1,2 ml Natriumchlorid Injektionslösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V).

Extavia ist erhältlich in Packungsgrößen mit:

- 5 Durchstechflaschen Interferon beta-1b und 5 Fertigspritzen mit Lösungsmittel.
- 14 Durchstechflaschen Interferon beta-1b und 14 Fertigspritzen mit Lösungsmittel.
- 15 Durchstechflaschen Interferon beta-1b und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel.
- 14 Durchstechflaschen Interferon beta-1b und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel.

- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 (3×14) Durchstechflaschen mit Pulver und 42 (3×14) Fertigspritzen mit Lösungsmittel.
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 45 (3×15) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3×15) Fertigspritzen mit Lösungsmittel.
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 (3×14) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3×15) Fertigspritzen mit Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anhang: GEBRAUCHSANLEITUNG ZUR SELBSTINJEKTION

Die folgende Anleitung und die Abbildungen erklären, wie Extavia für die Injektion zubereitet wird und wie Sie Extavia selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anleitung sorgfältig durch und befolgen Sie sie Punkt für Punkt. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen helfen, die Technik der Selbstinjektion zu erlernen. Nehmen Sie erst dann eine Selbstinjektion vor, wenn Sie in der Herstellung der Injektionslösung sicher sind und die Handhabung der Selbstinjektion beherrschen.

TEIL I: ANLEITUNG - SCHRITT FÜR SCHRITT

Die Anleitung ist in folgende wesentliche Schritte gegliedert:

- A) Allgemeine Empfehlungen.**
- B) Vorbereitungen vor der Injektion**
- C) Herstellung und Aufziehen der Injektionslösung – Schritt für Schritt**
- D) Die manuelle Injektion (für Injektion mit dem ExtaviPro 30G Autoinjektor ist die dem Autoinjektor beiliegende Gebrauchsanleitung zu beachten)**

A) Allgemeine Empfehlungen

- **So machen Sie es von Anfang an richtig!**

Nach ein paar Wochen wird Ihre Behandlung ein ganz natürlicher Bestandteil Ihres Alltags sein. Jetzt zu Beginn mögen Ihnen die folgenden Hinweise helfen:

- Richten Sie sich an einem geeigneten Ort außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern einen ständigen Aufbewahrungsplatz ein, damit Sie Ihr Extavia und das gesamte Zubehör immer leicht finden.
Einzelheiten zu den Lagerungsbedingungen finden Sie in dieser Packungsbeilage im Abschnitt 5 „Wie ist Extavia aufzubewahren?“
- Versuchen Sie, Ihre Injektion immer zur gleichen Tageszeit vorzunehmen. Das macht es leichter, daran zu denken und eine Zeit einzuplanen, in der Sie nicht gestört werden.
Bitte informieren Sie sich über weitere Einzelheiten zur Anwendung von Extavia im Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage „Wie ist Extavia anzuwenden?“
- Stellen Sie die einzelne Dosis erst dann her, wenn Sie für eine Injektion bereit sind. Sie sollten die Injektion sofort nach der Herstellung der Extavia-Lösung vornehmen. (Falls dieses Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, siehe Abschnitt 5 dieser Packungsbeilage „Wie ist Extavia aufzubewahren?“)
- **Wichtige Hinweise, die Sie beachten müssen**
- Gehen Sie stets gleich vor. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an wie im Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage „Wie ist Extavia anzuwenden?“ beschrieben. Kontrollieren Sie Ihre Dosis immer zweimal.
- Bewahren Sie Ihre Spritzen und den Abfallbehälter für die gebrauchten Spritzen immer außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern auf; wenn möglich unter Verschluss.
- Verwenden Sie Spritzen oder Nadeln niemals zweimal.
- Wenden Sie immer eine sterile (aseptische) Injektionstechnik an, wie hier beschrieben.
- Entsorgen Sie die gebrauchten Spritzen immer in dem dafür vorgesehenen Abfallbehälter.

B) Vorbereitungen vor der Injektion

- Wahl einer Injektionsstelle

Bevor Sie die Injektionslösung herstellen, bestimmen Sie den Ort der Injektion. Sie müssen dieses Arzneimittel in die Fettschicht zwischen Haut und Muskel (d. h. subkutan, etwa 8 mm bis 12 mm unter die Haut) injizieren. Am besten geeignet für eine Injektion sind Stellen, wo die Haut locker und weich ist und die fern von Gelenken, Nerven und Knochen liegen, also z. B. am Bauch, Arm, Oberschenkel oder Gesäß.

Wichtig:

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Daher kann die Nadelschutzkappe Naturlatex enthalten. Wenn Sie allergisch gegen Latex sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Extavia anwenden.

Setzen Sie die Injektion nicht an einer Stelle, wo Sie Schwellungen, Beulen, harte Knoten oder Schmerzen fühlen oder wo die Haut verfärbt, eingezogen, verschorft oder geschädigt ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie diese oder andere Auffälligkeiten feststellen.

Bei jeder Injektion müssen Sie die Injektionsstelle wechseln. Wenn Sie einige Gebiete nicht gut erreichen können, brauchen Sie bei diesen Injektionen eventuell die Hilfe eines Familienmitglieds oder eines Freundes. Halten Sie sich an den im Schema am Ende dieses Anhangs (siehe Teil II, „Rotation der Injektionsstellen“) beschriebenen Ablauf, dann kommen Sie nach 8 Injektionen (16 Tagen) wieder zurück zum ersten Injektionsgebiet. Dadurch kann sich jede Injektionsstelle vollständig erholen, bis dort wieder injiziert wird.

Bitte entnehmen Sie dem Rotationsschema am Ende dieses Anhangs, wie Sie eine Injektionsstelle auswählen. Dort finden Sie auch ein Beispiel für ein Patiententagebuch (siehe Anhang Teil III). Das soll Ihnen zeigen, wie Sie die Stelle und das Datum Ihrer Injektionen schriftlich festhalten können.

• Das Arzneimittel

Sie benötigen das Arzneimittel:

- 1 Extavia-Durchstechflasche (mit Pulver zum Auflösen für die Injektion)
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel für Extavia (Natriumchloridlösung)

Um das Arzneimittel aufzulösen und zu injizieren, benötigen Sie ein ExtaviPro 30G Applikationsset (das Sie getrennt von Ihrem Arzneimittel erhalten), das folgende Bestandteile und eine Gebrauchsanleitung, wie Sie diese benutzen sollen, enthält:

- Adapter für die Durchstechflasche zur Anwendung bei der Auflösung Ihres Arzneimittels
- 30-G-Nadeln für die Injektion Ihres Arzneimittels
- Alkoholtupfer

Außerdem benötigen Sie einen Abfallbehälter für gebrauchte Spritzen und Nadeln.

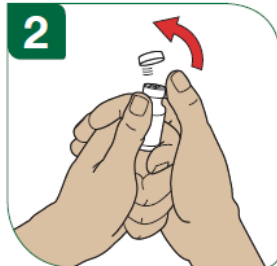
Die 30-G-Nadeln, die im Applikationsset für die Verabreichung von diesem Arzneimittel enthalten sind, können sowohl für die manuelle Injektion **ALS AUCH** mit einem ExtaviPro 30G Autoinjektor verwendet werden.

Verwenden Sie zur Hautdesinfektion ein geeignetes Desinfektionsmittel, das von Ihrem Apotheker empfohlen wird.

C) Herstellung und Aufziehen der Injektionslösung - Schritt für Schritt



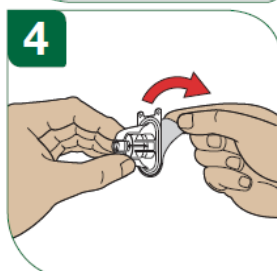
1 - Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Wasser und Seife, bevor Sie beginnen.



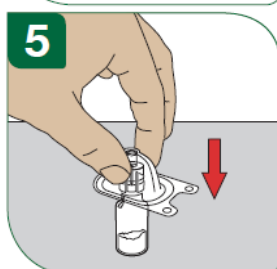
2 - Entfernen Sie die Schutzkappe der Extavia-Durchstechflasche. Verwenden Sie zum Öffnen den Daumen – nicht Ihre Fingernägel, da diese abbrechen könnten. Stellen Sie die Durchstechflasche auf den Tisch.



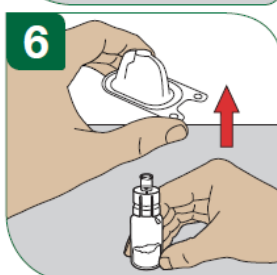
3 - Wischen Sie die Durchstechflasche oben mit einem Alkoholtupfer ab. Wischen Sie dabei nur in eine Richtung. Lassen Sie den Tupfer danach auf der Durchstechflasche liegen.



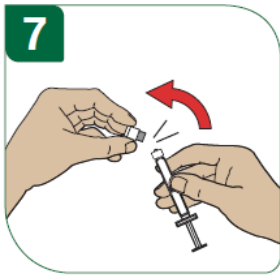
4 - Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Adapters ab.
Nehmen Sie den Adapter nicht aus der Verpackung heraus.



5 - Entfernen Sie den Tupfer von der Durchstechflasche. Greifen Sie den Adapter durch die Verpackung. Stecken Sie ihn auf die Durchstechflasche, indem Sie ihn herunterdrücken, bis der Adapter das Oberteil der Durchstechflasche umschließt.

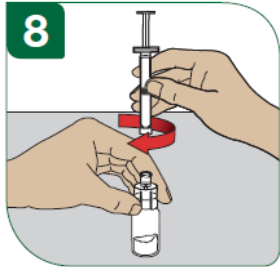


6 - Entfernen Sie die Verpackung, indem Sie sie an den Rändern festhalten, und entsorgen Sie sie. **Stellen Sie dabei sicher, dass der Adapter auf der Durchstechflasche verbleibt.**

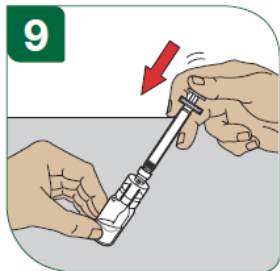


7 - Nehmen Sie die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze aus ihrer Packung. Brechen Sie die Kappe von der Spritze ab und werfen Sie die Kappe weg.

Hinweis: Berühren Sie nicht das freie Ende der Spritze. Betätigen Sie nicht den Kolben.



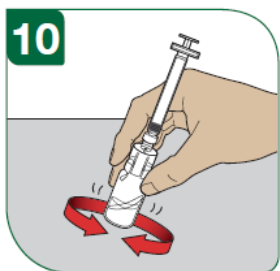
8 - Während Sie die Durchstechflasche und den Adapter festhalten, schrauben Sie die Spritze vollständig auf den Adapter. Spritze und Durchstechflasche bilden eine Einheit.



9 - Halten Sie die Einheit aus Spritze und Durchstechflasche leicht schräg. Drücken Sie den Kolben langsam hinunter, sodass die Flüssigkeit an der Innenseite der Durchstechflasche hinabfließen kann.

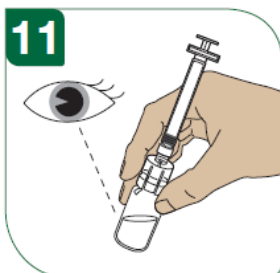
Lassen Sie das **gesamte** Lösungsmittel in die Durchstechflasche fließen.

Hinweis: Die Durchstechflasche nicht schütteln, da dies übermäßiges Schäumen verursacht.



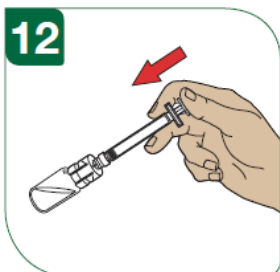
10 - Nehmen Sie die Durchstechflasche zwischen Daumen und die Finger. Schwenken Sie die Einheit aus Spritze und Durchstechflasche sanft im Kreis, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist.

Hinweis: Die Durchstechflasche nicht schütteln.

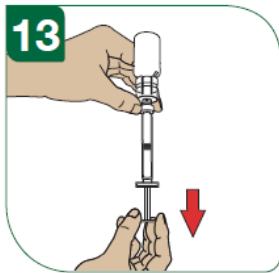


11 - Prüfen Sie die Lösung sorgfältig. Sie muss klar sein und darf keine Partikel enthalten.

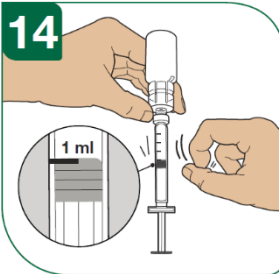
Hinweis: Wenn die Lösung verfärbt ist oder Partikel enthält, werfen Sie sie weg. Sie müssen dann mit einer neuen Spritze und Durchstechflasche aus Ihrer Packung von vorn beginnen. Falls sich übermäßiger Schaum gebildet hat – das kann passieren, wenn die Durchstechflasche geschüttelt oder zu heftig bewegt wird – lassen Sie die Flasche ruhig stehen, bis sich der Schaum gesetzt hat.



12 - Stellen Sie sicher, dass der Kolben vollständig nach unten gedrückt ist, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren, da er sich zurückbewegt haben könnte.

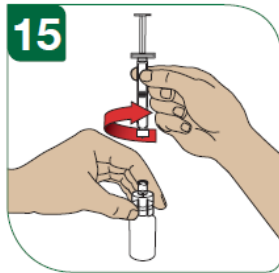


13 - Drehen Sie die Einheit aus Spritze und Durchstechflasche um, sodass die Durchstechflasche oben ist. Ziehen Sie langsam den Kolben zurück, um die gesamte Lösung in die Spritze aufzuziehen.



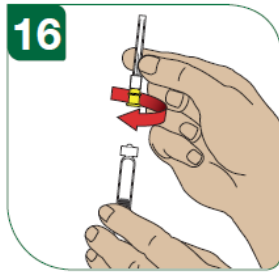
14 - Entfernen Sie überschüssige Luftblasen, indem Sie sanft gegen die Spritze klopfen. Drücken Sie den Kolben bis zur **1-ml-** Markierung (oder bis zu dem von Ihrem Arzt verordneten Volumen).

Hinweis: Es kann notwendig sein, den Kolben einige Male vor und zurück zu bewegen, um sicherzustellen, dass die überschüssigen Luftblasen verschwunden sind und sich 1 ml Lösung in der Spritze befindet.

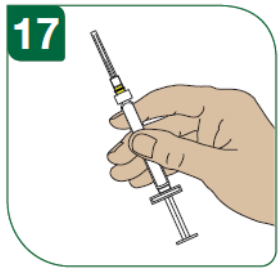


15 - Schrauben Sie die Spritze ab. Lassen Sie dabei den Adapter auf der Durchstechflasche.

Werfen Sie die Durchstechflasche und den nicht benutzten Rest der Lösung in den Abfallbehälter.



16 - Nehmen Sie die Nadel aus der Verpackung und schrauben Sie sie fest auf die Spitze der Spritze.



17 - Lassen Sie die Schutzkappe auf der Nadel. Jetzt sind Sie bereit für die manuelle Injektion oder für die Verwendung des ExtaviPro 30G Autoinjektors zur Verabreichung von Extavia.

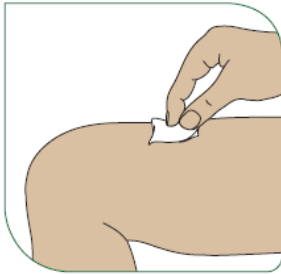
Aufbewahrung nach Auflösen

Wenn Sie aus irgendeinem Grund die Extavia-Injektion nicht sofort vornehmen können, können Sie die fertige Lösung vor der Anwendung bis zu 3 Stunden im Kühlschrank aufbewahren.

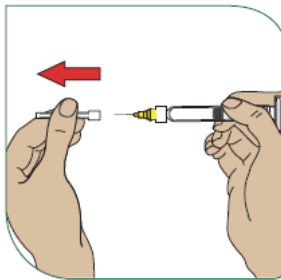
Frieren Sie die Lösung nicht ein. Warten Sie nicht länger als 3 Stunden mit der Injektion. **Wenn mehr als 3 Stunden vergangen sind, werfen Sie die fertige Extavia-Lösung weg und stellen Sie eine neue Injektionslösung her.** Wenn Sie die Lösung verwenden, wärmen Sie sie vor dem Injizieren in der Spritze oder in der Durchstechflasche mit Ihren Händen an, um Schmerzen zu vermeiden.

D) Die manuelle Injektion (für die Injektion mit dem ExtaviPro 30G Autoinjektor ist die dem Autoinjektor beiliegende Gebrauchsanleitung zu beachten)

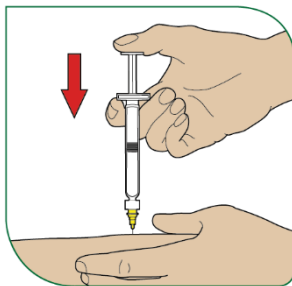
1 - Wählen Sie eine Stelle für die Injektion (siehe Abschnitt „Wahl einer Injektionsstelle“ und Grafiken am Ende dieser Gebrauchsanleitung) und notieren Sie diese Stelle in Ihrem Patiententagebuch.



2 - Wischen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie die Haut an der Luft trocknen. Werfen Sie den Tupfer weg.



3 - Entfernen Sie die Schutzhülle von der Nadel, indem Sie ziehen und nicht drehen.



4 - Wenn möglich drücken Sie die Haut um die desinfizierte Injektionsstelle sanft zusammen (um sie leicht anzuheben).

5 - Halten Sie die Spritze wie einen Bleistift oder einen Pfeil und drücken Sie die Nadel mit einer raschen, sicheren Bewegung in einem Winkel von 90° gerade in die Haut hinein.

6 - Injizieren Sie das Arzneimittel (durch langsamen, gleichmäßigen Druck auf den Kolben, bis die Spritze leer ist).

7 - Werfen Sie die Spritze in den Abfallbehälter.

TEIL II: ROTATION DER INJEKTIONSSTELLEN

Sie müssen für jede Injektion eine neue Stelle auswählen, damit das Gebiet Zeit hat, sich zu erholen. Dies beugt auch Infektionen vor. Im ersten Teil dieses Anhangs nennen wir Ihnen geeignete Stellen. Sie sollten bereits festlegen, wo Sie injizieren werden, bevor Sie Ihre Spritze vorbereiten. Das in der Grafik unten dargestellte Schema wird Ihnen helfen, die Injektionsstellen in geeigneter Weise zu wechseln. Sie können zum Beispiel die erste Injektion in die rechte Seite des Bauches setzen, die zweite in die linke Seite, die dritte dann in den rechten Oberschenkel und so weiter entsprechend der Grafik, bis alle geeigneten Körperstellen verwendet wurden. Halten Sie schriftlich fest, wo und wann Sie sich das letzte Mal eine Injektion gegeben haben. Eine Möglichkeit dazu bietet Ihnen die beiliegende Karte „Aufzeichnungen zur Extavia-Behandlung“.

Wenn Sie diesem Schema folgen, kommen Sie nach 8 Injektionen (16 Tagen) zurück zu Ihrem ersten Gebiet (z. B. die rechte Bauchseite). Das nennt man einen Rotationszyklus. In unserem Beispielschema haben wir jedes Injektionsgebiet noch einmal in 6 einzelne Injektionsstellen jeweils links und rechts im oberen, mittleren und unteren Teil des Gebiets aufgeteilt. (Das ergibt insgesamt 48 Injektionsstellen.) Wenn Sie nach einem Rotationszyklus zu einem Gebiet zurückkommen, wählen Sie innerhalb dieses Gebiets die von der letzten Injektion am weitesten entfernte Stelle. Wenn ein Gebiet wund geworden ist, besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der Schwester die Wahl anderer Injektionsstellen.

Rotationschema

Wir empfehlen Ihnen, Datum und Stelle Ihrer Injektionen in ein Tagebuch einzutragen, damit Sie die Injektionsstellen in geeigneter Weise wechseln können. Sie können das folgende Rotationschema benutzen.

Folgen Sie den einzelnen Rotationszyklen der Reihe nach. Jeder Zyklus umfasst 8 Injektionen (16 Tage), die der Reihe nach in den Gebieten 1 bis 8 gegeben werden. Wenn Sie sich an diese Abfolge halten, kann sich jedes Gebiet erholen, bevor dort eine neue Injektion stattfindet.

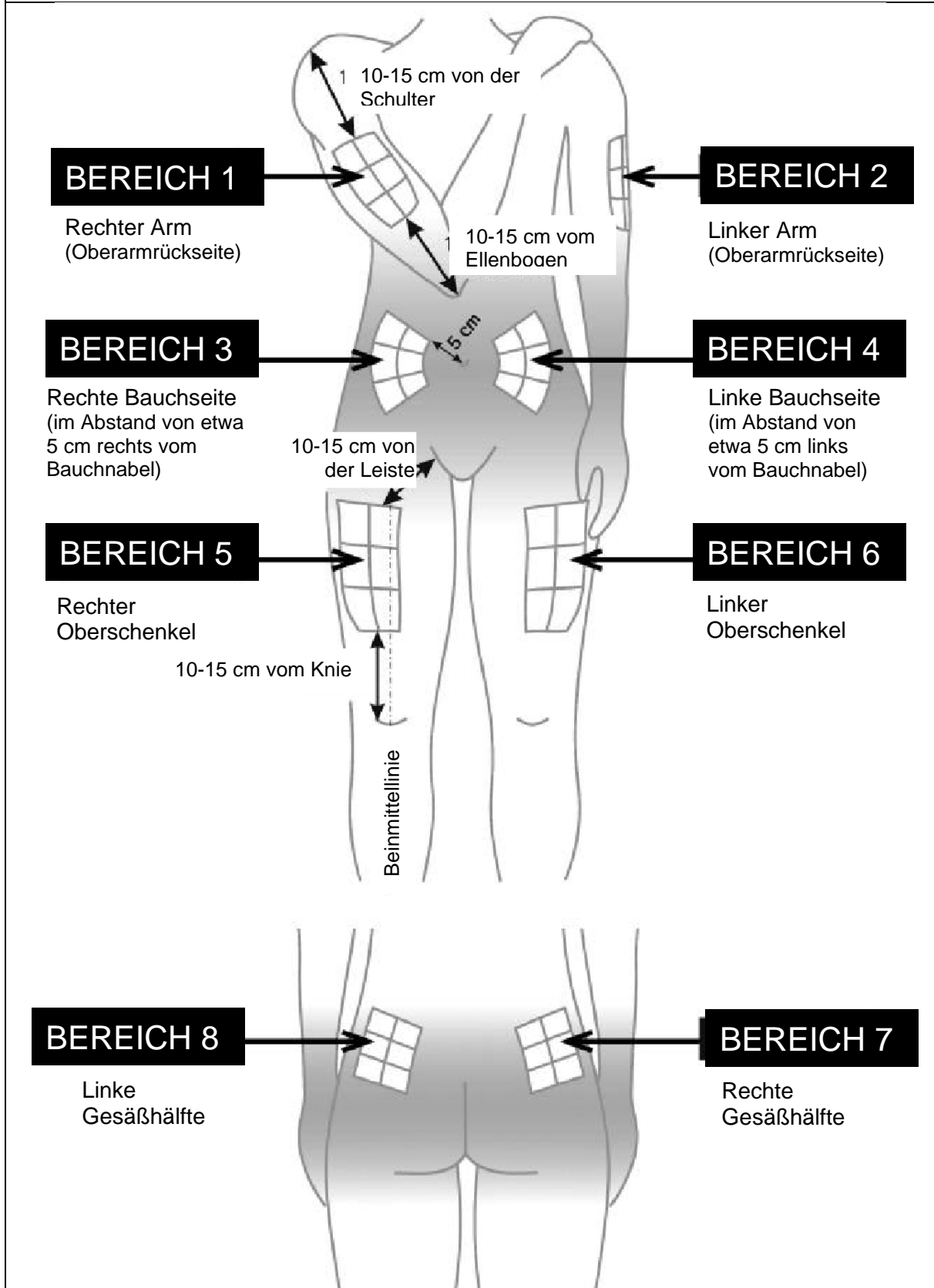
| | |
|---------------------------|--|
| Rotationszyklus 1: | Stelle oben links innerhalb des jeweiligen Gebiets |
| Rotationszyklus 2: | Stelle unten rechts innerhalb des jeweiligen Gebiets |
| Rotationszyklus 3: | Stelle Mitte links innerhalb des jeweiligen Gebiets |
| Rotationszyklus 4: | Stelle oben rechts innerhalb des jeweiligen Gebiets |
| Rotationszyklus 5: | Stelle unten links innerhalb des jeweiligen Gebiets |
| Rotationszyklus 6: | Stelle Mitte rechts innerhalb des jeweiligen Gebiets |

TEIL III: Patiententagebuch für EXTAVIA

Anleitung zum Führen eines Tagebuchs über Stelle und Datum der Injektionen

- Beginnen Sie mit der ersten Injektion (oder mit der letzten, wenn Sie Extavia bereits anwenden).
- Bestimmen Sie eine Injektionsstelle. Wenn Sie Extavia bereits anwenden, beginnen Sie mit dem Gebiet das während des letzten Rotationszyklus (d. h. während der letzten 16 Tage) nicht verwendet wurde.
- Wenn Sie die Injektion vorgenommen haben, tragen Sie die Injektionsstelle und das Datum in die Tabelle Ihres Tagebuchs ein (siehe das Beispiel: „Aufzeichnung von Stelle und Datum der Injektionen“).

ROTATIONSSCHEMA:



BEISPIEL FÜR EIN PATIENTENTAGEBUCH:

Aufzeichnung der Injektionsstellen und des Datums der Injektion

The diagram illustrates a human figure with various injection sites marked by a 3x3 grid. Each grid contains a handwritten date. Measurements and anatomical landmarks are provided for each site.

Rechter Arm (Right Arm): 04/12 (10-15 cm von der Schulter), 20/12 (10-15 cm vom Ellenbogen)

Linke Arm (Left Arm): 06/12

Rechte Bauchseite (Right Abdomen): 08/12 (5 cm from umbilicus)

Linke Bauchseite (Left Abdomen): 10/12

Rechter Oberschenkel (Right Thigh): 12/12 (10-15 cm von der Leiste)

Linker Oberschenkel (Left Thigh): 14/12

Beinmittellinie (Midline): 10-15 cm vom Knie

Linke Gesäßhälfte (Left Buttock): 18/12

Rechte Gesäßhälfte (Right Buttock): 16/12