

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Extavia 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Extavia sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) rekombinantset beeta-1b interferooni (*interferonum beta-1b*) viaalis*.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) rekombinantset beeta-1b interferooni.

* valmistatud geenitehnoloogia abil *Escherichia coli* tüvest.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber - valge kuni valkja värviga.

Lahusti – selge/värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Extavia on näidustatud:

- patsientide raviks, kellel on üksik demüelinisatsiooniepisood koos aktiivse põletikulise protsessiga, kui see on piisavalt tõsine, et ravi intravenoosete kortikosteroididega on põhjendatud, ja kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ning patsientidel esineb suur risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i tekkimiseks (vt lõik 5.1).
- ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks patsientidel, kellel eelneva 2 aasta jooksul on esinenud vähemalt 2 haiguse ägenemisperioodi.
- sekundaarselt progresseeruva ägenemistega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Extaviaga tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i raviks kogunud arsti kontrolli all.

Annustamine

Täiskasvanud ja 12...17-aastased noorukid

Soovituslik Extavia annus on 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ), 1 ml-s valmislahuses (vt lõik 6.6), süstituna subkutaanselt ülepäeviti.

Üldiselt soovitatakse ravi alustamisel annust tiitrida.

Ravi tuleb alustada annusega 62,5 mikrogrammi (0,25 ml), mis manustatakse subkutaanselt üle päeva. Seejärel suurendatakse annust aeglaselt 250 mikrogrammini (1,0 ml) üle päeva (vt Tabel A). Olulise kõrvaltoime esinemisel võib tiitrimisperioodi kohandada. Piisava tõhususe saamiseks tuleb saavutada annus 250 mikrogrammi (1,0 ml) üle päeva.

Tabel A Annuse tiitrimise skeem*

| Ravipäev | Annus | Kogus |
|------------|-------------------|---------|
| 1, 3, 5 | 62,5 mikrogrammi | 0,25 ml |
| 7, 9, 11 | 125 mikrogrammi | 0,5 ml |
| 13, 15, 17 | 187,5 mikrogrammi | 0,75 ml |
| ≥19 | 250 mikrogrammi | 1,0 ml |

* Olulise kõrvaltoime esinemisel võib tiitrimisperioodi kohandada.

Optimaalset annust ei ole veel lõplikult välja selgitatud.

Hetkel ei ole teada, kui kaua peab ravi kestma. Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientide kohta on olemas kliinilised järelkontrolli andmed kuni 5-aastasest perioodist ning sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientide kohta kuni 3-aastasest perioodist. Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i puhul on ravi tõhusust näidatud esimese kahe aasta jooksul. Olemasolevad andmed ülejäänud kolme aasta kohta on kooskõlas kogu perioodi jooksul jätkuva Extavia-ravi tõhususega.

Üksiku *sclerosis multiplex*'ile viitava demüelinisatsiooniepisoodiga patsientidel on ravi tõhusust näidatud kolmeaastase perioodi jooksul.

Ravi ei soovitata ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i puhul patsientidel, kellel on olnud vähem kui 2 ägenemist viimase 2 aasta jooksul ning samuti sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, kellel ei ole esinenud haiguse ägenemist viimase kahe aasta jooksul.

Kui patsient ei allu ravile, näiteks ilmneb pidev progressioon puude raskusastme laiendatud skaalal (EDSS) 6 kuu vältel või vajatakse vähemalt 3 ravikuuri adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) või kortikosteroididega 1 aasta jooksul hoolimata ravist Extaviaga, siis tuleb ravi Extaviaga lõpetada.

Lapsed

Formaalseid kliinilisi ja farmakokineetilisi uuringuid laste ja noorukitega läbi viidud ei ole. Avaldatud vähesed andmed viitavad aga sellele, et ravimi ohutusprofiil 12...17-aastastel noorukitel, kellele süstiti subkutaanselt ülepäeviti 8,0 miljonit RÜ Extaviat, oli sarnane täiskasvanute omaga. Andmed puuduvad Extavia kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel, mistõttu Extaviat ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb süstida subkutaanselt üle päeva.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni, humaanalbumiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- Patsiendid, kellel käesolevalt esineb tõsine depressioon ja/või suitsiidimõtted (vt lõigud 4.4 ja lõik 4.8);
- Patsiendid, kellel esineb dekompanseeritud maksahaigus (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunsüsteemi häired

Tsitokiinide manustamist eelneva monoklonaalse gammapaatiaga patsientidele on seostatud süsteemse kapillaarse lekke sündroomi tekkega koos šokilaadsete sümptomite ja surmaga.

Seedetrakti häired

Extavia kasutamisel on täheldatud pankreatiidi juhtumeid, tihti koos hüpertriglütserideemiaga.

Närvisüsteemi häired

Extaviat tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on käesolevalt või on varem esinenud depressiivseid häireid, eriti neile patsientidele, kellel on eelnevalt esinenud suitsiidimõtteid (vt lõik 4.3). *Sclerosis multiplex*'iga patsientidel ja seoses interferooni kasutamisega esineb depressiooni ja suitsiidimõtteid teadaolevalt sagedamini. Patsiente, keda ravitakse Extaviaga tuleb informeerida, et depressiooni sümptomite ja/või suitsiidimõtete tekkimisel tuleb koheselt pöörduda raviarsti poole. Depressiooniga patsiente tuleb Extaviaga ravi ajal hoolikalt jälgida ja sobivalt ravida. Kaaluda tuleb Extaviaga ravi katkestamist (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Extaviat tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on varem esinenud krampihooosid, patsientidele, kes saavad anti-epileptilist ravi ja eriti patsientidele, kellel epilepsia ei ole adekvaatselt raviga kontrollitud (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

See ravim sisaldab humaanalbumiini ja seega on tal potentsiaalne viiruste ülekande risk. Teoreetilist riski Creutzfeldti-Jakobi tõve (CJD) ülekandeks ei saa välistada.

Laboratoorsed testid

Patsientidele, kel on esinenud kilpnäärme talitlushäireid või vastava kliinilise näidustuse korral on soovitatav läbi viia regulaarseid kilpnäärmefunktsiooni teste.

Lisaks nendele laboratoorsetele analüüsidele, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsiendi jälgimisel, soovitatakse määrata täielik verevalem ja eraldi leukotsüütide valem, trombotsüütide arv ja teha vere biokeemiline analüüs koos maksafunktsiooni näitajatega (nt aspartaadi aminotransferaas e seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaas (SGOT),alaniini aminotransferaas e seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaas (SGPT) ja gamma-glutamüüli transferaas) enne Extaviaga raviga alustamist ja regulaarsete ajavahemike tagant ravi jooksul ning siis perioodiliselt pärast kliiniliste sümptomite kadumist.

Aneemia, trombotsütopeenia või leukopeeniaga patsientidel (eraldi või kombineeritult) võib osutada vajalikuks sagedasem täieliku verevalemi, diferentseeritud verevalemi ja trombotsüütide koguarvu jälgimine. Patsiente, kellel areneb neutropeenia, peab hoolikalt jälgima palaviku või infektsiooni suhtes. On teateid trombotsütopeeniast tugevalt vähenenud trombotsüütide arvuga.

Maksa ja sapiteede häired

Kliinilistes uuringutes esines Extaviaga ravi saanud patsientidel väga sagedasti asümptomaatilisi seerumi transaminaaside tõuse, mis olid enamikel juhtudel kerged ja mööduvad. Nagu teistegi beeta-interferoonide korral on Extaviaga ravi saavatel patsientidel teatatud maksakahjustuste juhtudest, sealhulgas maksapuudulikkusest. Kõige tõsisemad juhtumid esinesid patsientidel, kellele manustati teisi ravimpreparaate või aineid, mida teadaolevalt seostatakse hepatotoksilisusega või kellel esinesid komorbiidsed meditsiinilised seisundid (nt metastaseeruv pahaloomuline haigus, tõsine infektsioon ja sepsis, alkoholi kuritarvitamine).

Patsiente tuleb jälgida maksakahjustuse tunnuste osas. Seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu puhul tuleb rakendada tihedamat kontrolli ning täpsemaid uuringuid. Extavia ärajätmist tuleb kaaluda juhul, kui seerumi transaminaaside aktiivsus tõuseb oluliselt või kui sellega kaasnevad kliinilised sümptomid nagu kollatõbi. Maksakahjustuse kliinilise pildi puudumise ning maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumise järel võib ravi Extaviaga jätkata. Sel juhul tuleb edaspidi hoolikalt jälgida maksafunktsiooni näitajaid.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA) ja hemolüütiline aneemia (HA)

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest, sh surmaga lõppenud juhud, mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) või hemolüütilis-ureemilise sündroomina (HUS). Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad trombotsütopeenia, hüpertensiooni teke, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund, parees) ning neerufunktsiooni kahjustus. TMA-le viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu suurenenud laktaatdehüdrogenaasi sisaldus seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere äigepreparaadis. Seega on soovitatav TMA kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaati ja neerufunktsiooni. Lisaks on beeta-interferooniga ravi ajal teatatud hemolüütilise aneemia (HA), kaasa arvatud immuunvahendatud HA, juhtudest. Teatatud on eluohtlikest ja surmaga lõppenud juhtudest. TMA ja/või HA juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja need võivad tekkida mõni nädal kuni mitu aastat pärast beeta-interferooniga ravi alustamist. TMA ja/või HA diagnoosimisel ja kui kahtlustatakse seotust Extaviaga, tuleb neid seisundeid viivitamatult ravida (TMA puhul tuleb kaaluda vereplasma vahetust) ja soovitatav on Extaviaga ravi kohe katkestada.

Neerude ja kuseteede häired

Kui beeta-interferooni manustatakse ägeda neerupuudulikkusega patsientidele, peab olema ettevaatlik ja kaaluma patsiendi hoolikat jälgimist

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest, mis esineb koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sealhulgas kollapsiga fokaal-segmentaalne glomeruloskleroos (FSGS), minimaalsete muututega haigus (*minimal change disease – MCD*), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGM). Juhtudest teatati ravi ajal erinevatel ajahetkedel ja need võivad esineda pärast mitmeid aastaid kestnud ravi beeta-interferooniga. Soovitatav on varaste nähtude või sümptomite, nagu turse, proteiinuuria ja neerufunktsiooni kahjustus, perioodiline jälgimine, eriti kõrgema neeruhaiguste riskiga patsientidel. Vajalik on nefrootilise sündroomi kohene ravi ja tuleb kaaluda Extaviaga ravi katkestamist.

Südame häired

Extaviat tuleb manustada ettevaatusega ka eelneva südamehäirega patsientidele. Eelneva olulise südamehaigusega (nagu kongestiivne südamepuudulikkus, südame pärgarteritõbi või rütmihäired) patsiente peab jälgima nende südame seisundi halvenemise osas, eriti Extaviaga ravi alustamisel.

Kuigi Extavial ei ole mingit teadaolevat otsesest kardiotoksilisust, võib beeta-interferoonidega seostatud gripisarnaste sümptomite sündroom osutada eelneva olulise südamehaigusega patsientidele koormavaks. Turuletulekujärgselt on eelneva olulise südamehaigusega patsientidel teatatud väga vähe südame seisundi ajutisest halvenemisest Extaviaga ravi alustamisel.

Teatatud on kardiomiopaatia juhtumitest. Kui kardiomiopaatia ilmneb ja kahtlustatakse seotust Extaviaga, tuleb ravi lõpetada.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ilmneda võivad tõsised ülitundlikkusreaktsioonid (rasked ägedad reaktsioonid nagu bronhospasm, anafülaksia ja urtikaaria). Kui reaktsioonid on tõsised, tuleb Extaviaga ravi lõpetada ning alustada koheselt vastava raviga.

Süstekoha reaktsioonid

Extaviat kasutavatel patsientidel on esinenud süstekoha reaktsioone, sealhulgas süstekoha infektsiooni ja süstekoha nekroosi (vt lõik 4.8). Süstekoha nekroos võib olla ulatuslik ja haarata nii lihasfastsiat kui ka rasvkude, põhjustades seega armkoe moodustumist. Sel puhul on mõnel juhul vajalik haavakorrastus ja harvemini nahasiirdamine. Paranemine võib kesta kuni 6 kuud.

Kui patsiendil on nahavigastusi, mis võivad olla seotud paistetuse või süstekohast vedeliku dreenažiga, peab patsiendil soovitama enne Extavia süstetega jätkamist oma arstiga nõu pidada.

Kui patsiendil esineb mitmeid nahavigastusi, tuleb kuni nende paranemiseni ravi Extaviaga peatada. Üksikute nahavigastustega patsiendid võivad jätkata ravi Extaviaga, kui nekroos ei ole liiga ulatuslik, kuna mõnedel patsientidel on süstekoha nekroosid Extaviaga ravi jätkamisel paranenud.

Et vähendada süstekoha infektsiooni ja süstekoha nekroosi tekkimise riski, on patsientidel soovitatav:

- rakendada aseptilist süstimistehnikat;
- süstida iga annus erinevasse kohta.

Manustamiskoha reaktsioonide esinemissagedust võib vähendada autoinjektori kasutamisega. Uuringus *sclerosis multiplex*'ile viitava üksiku demüelinisatsiooniepisoodiga patsientidel kasutati enamusel patsientidest autoinjektorit. Süstekoha reaktsioone ja süstekoha nekroosi täheldati selles uuringus harvem kui teistes uuringutes.

Kui patsient süstib end ise, tuleb regulaarselt kontrollida tema süstetehnikat, eriti kui esineb süstekoha reaktsioone.

Immunogenees

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, on ka siin võimalus immunogeneesiks. Kontrollitud kliinilistes uuringutes koguti iga 3 kuu tagant seerumi proove, et jälgida antikehade teket Extaviale.

Erinevates kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis 23...41% patsientidest seerumi beeta-1b interferooni neutraliseeriv aktiivsus, mida kinnitasid vähemalt kaks järjestikust positiivset tiitrit; 43 kuni 55% neist patsientidest muutusid edasise jälgimise vältel stabiilseteks antikeha-negatiivseteks (kahe järjestikuse negatiivse tiitri põhjal).

Neutraliseeriva aktiivsuse teke on seotud kliinilise efektiivsuse langemisega ainult ägenemise aktiivsuse osas. Mõnede analüüside kohaselt võib see toime olla rohkem väljendunud kõrge neutraliseeriva aktiivsuse tiitriga patsientidel.

Üksiku *sclerosis multiplex*'ile viitava demüelinisatsiooniepisoodiga patsientide uuringus esines iga 6 kuu tagant määratud neutraliseeriva aktiivsuse vähemalt ühel korral 32%-l (89) patsientidest, kes olid koheselt saanud Extaviaga ravi; viimaste kättesaadavate hinnangute järgi 5-aastase perioodi jooksul kaotas 60% (53) nendest patsientidest neutraliseeriva aktiivsuse. Sellel perioodil oli neutraliseeriva aktiivsuse teke seotud märkimisväärse uute aktiivsete kollete hulga ja T2 kollete suuruse tõusuga MRI-s. Siiski ei tundunud sellel olevat seost kliinilise tõhususe vähenemisega (kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i [CDMS] tekkeni kuluva aja osas), EDSS progressiooni ajaga ja ägenemiste hulgaga.

Neutraliseeriva aktiivsuse tekkega ei ole uusi kõrvaltoimeid seostatud.

In vitro on tõestatud, et Extavia rist-reageerib loodusliku beeta-interferooniga. Siiski ei ole seda *in vivo* uuritud ning selle kliiniline tähtsus on ebaselge.

Andmed patsientide kohta, kellel on tekkinud neutraliseeriva aktiivsus ja kes on Extaviaga ravi lõpetanud, on vähesed ja ei ole lõplikud.

Otsus ravi jätkamise või katkestamise osas peaks põhinema pigem haiguse kliinilisel aktiivsusel kui neutraliseeriva aktiivsuse staatusel.

Abiained

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Lateksile tundlikud inimesed

Extavia süstli otsakork sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Kuigi otsakorgis pole täheldatud looduslikku lateksit, ei ole siiski uuritud Extavia süstli kasutamist lateksile tundlikel inimestel ning seetõttu on potentsiaalne risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks, mida ei saa täielikult välistada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Ülepäevase 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) Extavia manustamise toime ravimite metabolismile pole teada. Extaviat saavad patsiendid talusid hästi retsidiivide raviks 28 päeva jooksul kortikosteroidide või AKTH-d.

Seoses puuduliku kliinilise kogemusega ei soovitata Extavia kasutamist koos muude immunomodulaatoritega kui kortikosteroidid või AKTH.

Interferoonid võivad vähendada maksa tsütokroom P450-sõltuvate ensüümide aktiivsust inimestel ja loomadel. Ettevaatlik tuleb olla manustades samaaegselt Extaviaga väikse terapeutilise lausega ravimeid, mille metabolism (kliirens) sõltub oluliselt tsütokroomist P450, nt antiepileptikumid. Ettevaatusabinõusid tuleb rakendada iga vereloome süsteemi mõjutava ravimi kooskasutamise puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ulatuslik (enam kui 1000 rasedust) beeta-interferooni registritel, riiklikel registritel ja turuletulekujärgse perioodi kogemusel põhinev andmekogu ei viita suuremate kaasasündinud väärarengute tekkeriski suurenemisele ravimi kasutamisel raseduse eel või esimese trimestri jooksul.

Ravimi kasutamise kestus raseduse esimese trimestri ajal on teadmata, sest andmeid koguti ajal, kui beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal oli keelatud ning ravi tõenäoliselt katkestati raseduse avastamisel/kinnitumisel. Kogemus ravimi kasutamisega teise ja kolmanda trimestri ajal on väga piiratud.

Loomkatsete andmetele (vt lõik 5.3) tuginedes on võimalik spontaanse abordi riski suurenemine. Olemasolevatest andmetest lähtuvalt ei ole võimalik beeta-interferooni saanud rasedatel spontaanse abordi riski usaldusväärselt hinnata, kuid andmed ei viita riski suurenemisele. Kui on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda Extavia kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Beeta-1b interferooni eritumise kohta rinnapiima on piiratud andmed; arvestades andmeid ja beeta-interferooni keemilisi/füsioloogilisi omadusi on selle sisaldus rinnapiimas ebaoluline. Kahjulikku mõju imetatavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Ravi rakendamist Extaviaga võib kaaluda imetamise ajal.

Fertiilsus

Uuringuid fertiilsuse kohta ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kesknärvisüsteemipoolsed kõrvaltoimed, mis on seotud Extavia kasutamisega, võivad teatud patsientidel mõjutada ülalmainitud võimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ravi alguses esineb kõrvaltoimeid sageli, kuid üldjuhul väheneb nende esinemine edasise ravi käigus. Kõige sagedamini on täheldatud gripilaadseid sümptomeid (palavik, külmavärinad, artralgia, üldine halb enesetunne, higistamine, peavalu, müalgia), mis tekivad peamiselt ravimi farmakoloogiliste toimete tõttu, ja süstekoha reaktsioone. Süstekoha reaktsioonid ilmnevad pärast Extavia manustamist sageli. Punetust, paistetust, värvimuutuseid, põletikku, valu, ülitundlikkust, infektsiooni, nekroosi ja mittespetsiifilisi reaktsioone seostati 250 mikrogrammi (8,0 miljoni RÜ) Extavia manustamisega.

Kõige tõsisemateks teatatud kõrvaltoimeteks on trombootiline mikroangiopaatia (TMA) ja hemolüütiline aneemia (HA).

Üldiselt soovitatakse Extavia suhtes talutavuse suurendamiseks ravi alustamisel annust tiitrida (vt lõik 4.2). Gripitaolisi sümptomeid võib vähendada ka mittesteroidsete põletikuvastaste ravimpreparaatide manustamisega. Süstekoha reaktsioonide esinemissagedust võib vähendada autoinjektori kasutamisega.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud kliiniliste uuringute käigus ning Extavia kasutamise turuletulekujärgses perioodis (väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$, väga harv $< 1/10\ 000$). Kasutatud on sobivaimat MedDRA terminit kirjeldamiseks teatud reaktsiooni, selle sünonüüme ja sellega seotud seisundeid.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes teatatud ja turuletulekujärgses perioodis avastatud kõrvaltoimed (sagedus – kus teada – on arvatud ühendatud kliiniliste andmete põhjal)

| Organsüsteemi klass | Väga sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) | Sagedus teadmata |
|---|--|--|---|---|--|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Lümfotsüütide alanenud arv (<1500/mm ³) ^e , valgete vereliblede alanenud arv (<3000/mm ³) ^e , neutrofiilide alanenud absoluutarv (<1500/mm ³) ^e | Lümfadenopaatia, aneemia | Trombotsütopeenia | trombootiline mikroangiopaatia ^d , sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom ^{#b} | Hemolüütiline aneemia ^{a/d} |
| Immuunsüsteemi häired | | | | Anafülaktilised reaktsioonid | Kapillaaride lekke sündroom pre-eksisteeriva monoklonaalse gammopaatia korral ^a |
| Endokriinsüsteemi häired | | Hüpotüreoidism | | Hüpertüreoidism, kilpnäärmehäired | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Kaalu tõus, kaalu langus | Triglütseriidide taseme tõus veres | Anoreksia ^a | |
| Psühhiaatrilised häired | | Segasusseisund | Suitsiidikatsed (vt ka lõik 4.4), emotsionaalne ebastabiilsus | | Depressioon, ärevus |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu, unetus | | Krambid | | Pearinglus |
| Südame häired | | Tahhükardia | | Kardiomiopaatia ^a | Südamepekslemine |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpertensioon | | | Vasodilatatsioon |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Düspnoe | | Bronhospasm ^a | Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ^c |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu | | | Pankreatiit | Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus |
| Maksa ja sapiteede häired | Alaniini aminotransferaas (S-ALAT) tõusnud (>5 korda algtasemest) ^e | Aspartaadi aminotransferaas (S-ASAT) tõusnud (>5 korda algtasemest) ^e , vere bilirubiinitaseme tõus | Gamma-glutamüültransferaasi taseme tõus, hepatiit | Maksakahjustus (sealhulgas hepatiit), maksapuudulikkus ^a | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve, nahakahjustused | Urtikaaria, sügelus, alopeetsia | Nahavärvuse muutus | | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Müalgia, suurenenud lihaspinge (hüpertoonia), artralgia | | | | Ravimite põhjustatud erütematoosluupus |
| Neerude ja kuseteede kahjustused | Kusepakitsus | | Nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos (vt lõik 4.4) ^{a, b} | | |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | Menorraagia, impotentsus, metrorraagia | | | Menstruatsiooni häired |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioon (erinevat laadi ^f), gripitaolised sümptomid (kompleks ^g), valu, palavik, külmavärinad, perifeerne turse, asteenia | Süstekoha nekroos, rinnavalu, halb enesetunne | | | Higistamine |

^a Kõrvaltoimed saadud vaid turuletulekujärgselt.

^b Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

^c Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”.

^d Teatatud on eluohtlikest ja/või surmaga lõppenud juhtudest.

^e Laboratoorsed kõrvalekalded

^f Süstekoha reaktsioon (erinevat laadi^f) hõlmab kõiki süstekohal tekkivaid kõrvaltoimeid (v.a. süstekoha nekroos), näiteks järgmiseid termineid: süstekoha atroofia, süstekoha turse, süstekoha veritsus, süstekoha ülitundlikkus, süstekoha infektsioon, süstekoha põletik, mass süstekohas, valu süstekohas ja süstekoha reaktsioon.

^g „Gripitaoliste sümptomite kompleks“ tähendab gripisündroomi ja/või vähemalt kahe kõrvaltoime koosinemist, mis hõlmavad palavikku, külmavärinaid, müalgia, halba enesetunnet ja higistamist.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Beeta-1b interferooni on manustatud täiskasvanud vähihaigetele intravenoosselt annuses 5500 mikrogrammi (maksimaalselt 176 milj. RÜ) kolmel korral nädalas, ilma et oleks tekkinud elulisi funktsioone mõjustavaid kõrvaltoimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB08

Interferoonid kuuluvad tsütokiinide – looduslike proteiinide perekonda. Interferoonide molekulkaal on vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Eristatakse kolme interferoonide klassi: alfa-, beeta- ja gammainterferoon, mille omadused kattuvad osaliselt, kuid kõigil on erinev bioloogiline aktiivsus. Beeta-1b interferooni aktiivsus on liigiti erinev ning seetõttu saab kõige tõepärasema info selle kohta uuringutes inimrakkudel *in vitro* või inimesel *in vivo*.

Toimemehhanism

Beeta-1b interferoon omab nii viirusvastast kui ka immunoregulaatorset toimet. Beeta-1b interferooni toimemehhanismid *sclerosis multiplex*'i ravi korral pole veel täielikult selgunud. On teada, et beeta-1b interferooni bioloogilist vastust modifitseerivaid omadusi vahendavad spetsiaalsed retseptorid, mida on leitud inimese rakkude pinnalt. Beeta-1b interferooni sidumine nendele retseptoritele käivitab mitmete geeniproductide ekspressiooni, mida loetakse beeta-1b interferooni bioloogilise aktiivsuse mediaatoriteks. Mitmeid selliseid aineid on leitud Extaviaga ravitud patsientide seerumis ja vere rakufraktsioonides. Beeta-1b interferoon alandab gammainterferooni retseptorite sidumisvõimet ja põhjustab nende internalisatsiooni ja degradatsiooni. Beeta-1b interferoon suurendab ka perifeerse vere mononukleaarsete rakkude supressiooniaktiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eraldi uuringuid Extavia toime kohta südame-veresoonkonnale, hingamissüsteemile ja endokriinorganite funktsioonile pole teostatud.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgev sclerosis multiplex (RR-MS)

Kontrollitud kliiniline uuring Extaviaga viidi läbi ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex* iga patsientidel, kes olid võimelised kõndima ilma kõrvalise abita (EDSS algfase 0 kuni 5,5). Patsientidel, kellele manustati Extaviat, ilmnes kliiniliste ägenemiste raskuse ning esinemissageduse (30%) langus ning samuti ka haigusest tulenevate hospitaliseerimiste arvu langus. Lisaks pikenes ägenemiste vaheline intervall. Puuduvad andmed Extavia mõjust ägenemiste kestusele või sümptomitele ägenemiste vahelisel perioodil ning märkimisväärset mõju pole täheldatud haiguse progressioonile ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex* 1 puhul.

Sekundaarselt progresseeruv sclerosis multiplex (SP-MS)

Viidi läbi kaks kontrollitud kliinilist uuringut Extaviaga, kokku 1657 sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex* iga patsiendil (EDSS algfase 3 kuni 6,5, st patsiendid olid võimelised kõndima). Uuring ei hõlmanud nõrgalt väljendunud haigusega patsiente ega neid, kes ei olnud võimelised kõndima ilma abita. Kaks uuringut näitasid vastuolulisi tulemusi esmase tulemusnäitaja (aeg progressioonini) osas, mis väljendab invaliidistumise arengu edasilükkumist:

Üks kahest uuringust näitas statistiliselt märkimisväärset invaliidisuse arengu edasilükkumist (riskisuhe = 0,69, 95% usaldusvahemik (0,55, 0,86), $p=0,0010$, mis vastab 31% riski vähenemisele Extavia tõttu) ning ratastooli jäämise aja edasilükkumist (riskisuhe = 0,61, 95% usaldusvahemik (0,44, 0,85), $p=0,0036$, mis vastab 39% riski vähenemisele Extavia tõttu). Selline mõju jätkus kogu 33-kuulise jälgimisperioodi ulatuses. Ravi efektiivsust täheldati patsientidel kõigi uuringualuste invaliidisusastmete korral, sõltumata ägenemiste aktiivsusest.

Teises Extavia uuringus sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex* 1 korral invaliidisuse arengu edasilükkumist ei täheldatud. On tõendatud, et patsientidel, kes olid kaasatud sellesse uuringusse, oli kokkuvõttes haigus vähem väljendunud võrreldes patsientidega, kes osalesid esimeses sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex* 1 kliinilises uuringus.

Retrospektiivne meta-analüüs, mis hõlmas mõlema uuringu andmeid, kinnitas kokkuvõttes statistiliselt olulise ($p=0,0076$; 8,0 milj. RÜ Extavia vs platseeborühm) raviefekti saavutamist.

Retrospektiivne analüüs alagruppides näitas, et Extaviaga ravi efekt invaliidsuse arengule esineb kõige tõenäolisemalt aktiivse haigusega patsientidel enne ravi alustamist (riskisuhe = 0,72, 95% usaldusvahemik (0,59, 0,88), $p=0,0011$, mis vastab 28% riski vähenemisele Extavia tõttu patsientidel, kel esinevad ägenemised või väljendunud EDSS progressioon, 8,0 milj. RÜ Extavia vs platseeborühm). Nende alagruppide retrospektiivsete analüüside põhjal võis järeldada, et haiguse ägenemised, nagu ka väljendunud EDSS progressioon (EDSS>1 punkt või >0,5 kuni EDSS >=6 eelneva 2 aasta jooksul) on abiks aktiivse haigusega patsientide kindlakstegemisel.

Mõlemas uuringus täheldati kliiniliste ägenemiste esinemissageduse langust (30%) sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex* iga patsientidel, kellele manustati Extaviat. Puuduvad andmed Extavia mõjust ägenemiste kestusele.

Üksik *sclerosis multiplex*’ile viitav demüelinisatsiooniepisood

Üks kontrollitud kliiniline uuring Extaviaga viidi läbi üksiku kliinilise episoodiga ja *sclerosis multiplex*’ile viitava magnetresonantskuvamise (MRI) leiuga patsientidel (vähemalt kaks kliiniliselt tumma kollet T2-kaalutud MRI kujutisel). Uuringusse hõlmati patsiendid, kellel haiguse alguses esines üks või mitu kollet (st patsiendid, kellel kesknärvisüsteemis esineb vastavalt üks või vähemalt kaks kliiniliselt kinnitatud kollet). Välistada tuli igasugune muu haigus peale *sclerosis multiplex*’i, mis seletaks paremini patsiendil esinevaid nähte ja sümptomeid. See uuring koosnes kahest etapist - platseeboga võrdlev etapp, millele järgnes varem planeeritud jälgimisperiood. Platseeboga võrdlev etapp kestis 2 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*’ini (*clinically definite multiple sclerosis, CDMS*), ükskõik kumb saabus enne. Pärast platseeboga võrdleva uuringuetapi lõppu alustasid patsiendid Extavia-raviga varem planeeritud jälgimisetapis, et hinnata selle kohese ja hilinenud alustamise mõju, võrreldes esialgu Extavia ravirühma randomiseeritud patsiente („kohese ravi grupp”) platseebot saanud patsientidega („hilinenud ravi grupp”). Patsientide ja uurijate suhtes jäi uuring esialgse ravi osas jätkuvalt pimendatuks.

Platseeboga võrreldavas etapis aeglustas Extavia haiguse progresseerumist esimesest kliinilisest episoodist kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*’iks (CDMS) statistiliselt ja kliiniliselt olulisel viisil, vastav risk vähenes 47% (riskisuhe = 0,53; 95% usaldusintervall (0,39, 0,73; $p<0,0001$). Kaheaastase uuringu jooksul esines CDMS-i platseeborühmas 45% võrreldes 28% Extavia rühmas (Kaplan-Meieri hinnang). Extavia pikendas aega CDMS-ini 363 päeva võrra, 255-lt päevalt platseeborühmas kuni 618 päevani Extaviat manustavas rühmas (põhinedes 25. protsentiilil). See toime oli jätkuvalt ilmne pärast 1-aastast jälgimist. Selleks ajaks oli risk vähenenud 41% (riskisuhe = 0,59; 95% usaldusvahemik (0,42, 0,83); $p=0,0011$). 3-aastase uuringu jooksul tekkis CDMS 51%-l patsientidest hilinenud ravi grupis võrreldes 37%-ga kohese ravi grupis (Kaplan-Meieri hinnang). Ravitoime püsivust täheldati hoolimata sellest, et enamik platseeborühma patsiente sai uuringu kolmandal aastal ravi Extaviaga.

Ravitoime tugevust näitas ka haiguse *sclerosis multiplex*’iks progresseerumise aeglustumine vastavalt McDonaldi kriteeriumitele. Kahe aasta jooksul oli risk platseeborühmas 85% ja Extavia rühmas 69% (riskisuhe = 0,57; 95% usaldusintervall (0,46, 0,71; $p<0,00001$).

Pärast 3 aasta möödumist läbi viidud planeeritud vaheanalüüs näitas, et füüsiline puue süvenes (kinnitatud tõus EDSS skaalal 1 või enama punkti võrra võrreldes algväärtusega) 24%-l patsientidest hilinenud ravi grupis võrreldes 16%-ga kohese ravi grupis (riskisuhe = 0,6; 95% usaldusvahemik (0,39, 0,92); $p=0,022$). Puuduvad tõendid, mis näitaksid soodsat toimet kinnitatud puude süvenemisele enamikel kohese ravigrupi patsientidel. Lisaandmete saamiseks jälgitakse patsiente edasi. Täheldati, et Extavia ei andnud eelist elukvaliteedi osas (mõõdetuna *sclerosis multiplex*’i funktsionaalse hindamisega (Functional Assessment of Multiple Sclerosis, FAMS): ravivastuse indeks).

Alarühmade analüüs vastavalt algtaseme näitajatele näitas ravi tõhusust kõikides hinnatud alarühmades. Olulisi toimeid täheldati ka patsientidel, kellel haigus esimese episoodi ajal oli vähem levinud ja vähem aktiivne. CDMS-iks progresseerumise risk kahe aasta jooksul oli patsientidel, kellel alguses oli üks kolle, platseeborühmas 47% ja Extavia rühmas 24%, ilma gadoliiniumiga (Gd) võimendamata 41% ja 20%, vähema kui 9 T2-lesiooniga 39% ja 18%. Alarühmade edasine analüüsimine näitas haiguse CDMS-iks progresseerumise suurt riski kahe aasta jooksul ühe koldega vähemalt 9 T2-lesiooniga patsientidel (55% risk platseeborühmas, 26% Extavia rühmas) või Gd-ga võimendatult (63% vs 33%). Mitme koldega patsientidel ei sõltunud CDMS-i risk esialgsetest MRI leidudest, viidates suurele CDMS-i riskile, sest haiguse levik on kliiniliste analüüside põhjal kindlaks tehtud. Siiski on varajase Extaviaga ravi pika-ajaline mõju teadmata isegi nendes suure riskiga patsientide alarühmades, sest see uuring oli kavandatud peamiselt selleks, et hinnata pigem aega haiguse CDMS-iks progresseerumiseni kui haiguse pikaajalist arengut. Pealegi ei ole praegu head suure riskiga patsiendi definitsiooni, kuigi konservatiivsem lähenemine lubab siia hulka arvata vähemalt 9 T2 hüperintensiivset lesiooni esialgsel pildistusel ja vähemalt ühe uue T2 lesiooni või ühe uue Gd võimendatud lesiooni järeluuritus, mis on tehtud vähemalt 1 kuu pärast esialgset uuringut. Igal juhul tuleb ravi alustamist kaaluda vaid suure riskiga patsientidel.

Üksiku kliinilise episoodiga patsientide uuringus võeti Extaviaga ravi hästi vastu, mida näitas ka uuringu lõpetajate suur määr (92,8% Extaviat saavas rühmas). Suurendamaks Extavia talutavust esimese kliinilise episoodiga patsientide uuringus, tiitriti annust ja manustati ravi alguses mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimpreparaate. Lisaks kasutasid enamus patsientidest kogu uuringu jooksul autoinjektorit.

RR-MS, SP-MS ja üksik sclerosis multiplex'ile viitav demüelinisatsiooniepisood

Magnetresonantstomograafilised uuringud (MRI) näitasid, et kõigis *sclerosis multiplex* 1 uuringutes vähendas Extavia haiguse aktiivsust (äge põletik kesknärvisüsteemis ning püsivad koekahjustused). Suhe *sclerosis multiplex* 1 haiguse aktiivsuse (mõõdetuna MRIs) ning haiguse kliinilise pildi vahel ei ole lõplikult selge.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Patsientidel ja vabatahtlikel uuriti Extavia seerumitaset mitte täiesti spetsiifilise meetodi abil. 500 mikrogrammi (16,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni subkutaansel manustamisel saavutati maksimaalne seerumitase ca 40 RÜ/ml 1...8 tunni pärast. Erinevate uuringute alusel hinnati põhikliirensi tasemeks vähemalt 30 ml/min⁻¹/kg⁻¹ ja dispositsioonifaaside poolestusajaks seerumist 5 tundi.

Ülepäevane Extavia süstide manustamine ei põhjustanud seerumitaseme tõusu ning tundub, et farmakokineetika ei muutu ravi jooksul.

Subkutaanselt manustatud Extavia absoluutne biosaadavus oli umbes 50%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringuid pole läbi viidud. Kuna närilised ei reageeri inimese beeta-1b interferoonile, siis riskide hindamisel lähtuti korduvannustega uuringutest, mis viidi läbi reesusahvidega. Täheldati transitoorset hüpertermiat, märgatavat lümfotsüütide hulga tõusu ning trombotsüütide ja segmenttuumsete neutrofiilide hulga langust.

Pikaajalisi uuringuid ei ole läbi viidud. Reproduktiivsus-uuringud reesusahvidel näitasid loote surma põhjustanud emapoolset toksilisust ja nurisünnituste arvu suurenemist. Ellujäänud loomad ei tuvastatud malformatsioone.

Toimet fertiilsusele pole uuritud. Toimet ahvide inna-ajale pole täheldatud. Kogemused teiste interferoonidega viitavad võimele kahjustada mees- või naisorganismi fertiilsust.

Ühekordselt teostatud genotoksilisuse testis (Amesi test) ei täheldatud mutageenset toimet. Kartsinogeensuse uuringuid pole teostatud. *In vitro* raku transformatsiooni test ei näidanud tumorigeenet potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

humaanalbumiin
mannitool (E421)

Lahusti

naatriumkloriid
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud lahustiga, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

3 ml viaal (I tüüpi läbipaistev klaas) butüülkummist korgi (tüüp I) ja alumiiniumkatttega, mis sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) (rekombinantse beeta-1b interferooni) pulbrit.

Lahusti

2,25 ml gradueeritud (märgitud annustega: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) eeltäidetud süstal (I tüüpi klaas) 1,2 ml lahustiga.

Pakendi suurused

- Pakend sisaldab 5 viaali pulbriga ja 5 eeltäidetud süstalt lahustiga.
- Pakend sisaldab 14 viaali pulbriga ja 14 eeltäidetud süstalt lahustiga.
- Pakend sisaldab 15 viaali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt lahustiga.
- Pakend sisaldab 14 viaali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt lahustiga.

- 3 kuu multipakend sisaldab 42 (3x14) viaali pulbriga ja 42 (3x14) eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 3 kuu multipakend sisaldab 45 (3x15) viaali pulbriga ja 45 (3x15) eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 3 kuu multipakend sisaldab 42 (3x14) viaali pulbriga ja 45 (3x15) eeltäidetud süstalt lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstli otsakork sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Seega võib otsakork sisaldada looduslikku lateksit, millega ei tohi kokku puutuda sellele ainele tundlikud inimesed.

Süstelahuse valmistamine

Pulbri lahustamiseks kasutage olemasolevat eeltäidetud süstelit lahustiga ning kasutada tuleb selleks nõela või viaali adapterit, et süstida 1,2 ml lahustit (naatriumkloriidi 5,4 mg/ml (0,54%) süstelahust) Extavia viaali. Pulber tuleb lahustada täielikult ilma raputamata. Pärast lahustamist tuleb tõmmata 250 mikrogrammi Extavia manustamiseks viaalist süstlisse 1,0 ml lahust.

Kontrollimine enne kasutamist

Enne süstimist tuleb lahust kontrollida. Kasutamiskvaliteet süstelahus on värvitu kuni nõrgalt kollaka värvusega, nõrgalt opalestseeruv kuni opalestseeruv.

Kui näete lahuses tahkeid osakesi või värvi muutust, siis tuleb ravimpreparaat kasutusest kõrvaldada.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/454/008-014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. mai 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Extavia perioodiliste ohutusaruannete esitamise tsükkel on samasugune nagu Betaferonil, kui ei ole teisiti määratud.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Extavia 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
interferonum beta-1b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 vial sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.
1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained:
Pulber: Humaanalbumiin, mannitool.
Lahusti: Naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

5 viali pulbriga ja 5 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.
14 viali pulbriga ja 14 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.
15 viali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.
14 viali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaaneks kasutamiseks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/08/454/008 | 15 viaali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt lahustiga |
| EU/1/08/454/010 | 5 viaali pulbriga ja 5 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga |
| EU/1/08/454/011 | 14 viaali pulbriga ja 14 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga |
| EU/1/08/454/013 | 14 viaali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga |

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Extavia

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI VÄLISKARP (KOOS BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Extavia 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
interferonum beta-1b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.
1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained:
Pulber: Humaanalbumiin, mannitool.
Lahusti: Naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

3 kuu multipakend: 42 (3 karpi, mis sisaldavad 14) viali pulbriga ja 42 (3 karpi, mis sisaldavad 14) eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.

3 kuu multipakend: 45 (3 karpi, mis sisaldavad 15) viali pulbriga ja 45 (3 karpi, mis sisaldavad 15) eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.

3 kuu multipakend: 42 (3 karpi, mis sisaldavad 14) viali pulbriga ja 45 (3 karpi, mis sisaldavad 15) eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanseks kasutamiseks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/08/454/009 | 3 kuu multipakend sisaldab 45 viaali pulbriga ja 45 eeltäidetud süstalt lahustiga |
| EU/1/08/454/012 | 3 kuu multipakend sisaldab 42 viaali pulbriga ja 42 eeltäidetud süstalt lahustiga |
| EU/1/08/454/014 | 3 kuu multipakend sisaldab 42 viaali pulbriga ja 45 eeltäidetud süstalt lahustiga |

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Extavia

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI SISEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Extavia 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
interferonum beta-1b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 300 mikrogrammi (9.6 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.
1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained:
Pulber: Humaanalbumiin, mannitool.
Lahusti: Naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

14 viaali pulbriga ja 14 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga. 3 kuu multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
15 viaali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga. 3 kuu multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
14 viaali pulbriga ja 15 eeltäidetud süstalt 1,2 ml lahustiga. 3 kuu multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanseks kasutamiseks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/08/454/009 | 3 kuu multipakend sisaldab 45 viaali pulbriga ja 45 eeltäidetud süstalt lahustiga |
| EU/1/08/454/012 | 3 kuu multipakend sisaldab 42 viaali pulbriga ja 42 eeltäidetud süstalt lahustiga |
| EU/1/08/454/014 | 3 kuu multipakend sisaldab 42 viaali pulbriga ja 45 eeltäidetud süstalt lahustiga |

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Extavia

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Extavia 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber
interferonum beta-1b
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Preparaati on soovitatav kasutada koheselt pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) ml kohta pärast lahustamist.

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER EELTÄIDETUD SÜSTLALE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lahusti Extavia süstelahuse valmistamiseks
1,2 ml naatriumkloriidi lahust kontsentratsiooniga 5,4 mg/ml

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT EELTÄIDETUD SÜSTLALE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Lahusti Extavia valmistamiseks
Subkutaanselt kasutamiseks pärast lahustamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 ml naatriumkloriidi lahus kontsentratsiooniga 5,4 mg/ml

6. MUU

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Extavia 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti beeta-1b interferoon (*interferonum beta-1b*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Extavia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Extavia kasutamist
3. Kuidas Extaviat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Extaviat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Lisa – Kasutamiseõpetus iseseisvaks süstimiseks

1. Mis ravim on Extavia ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Extavia

Extavia on ravim, mida teatakse interferoonina ja seda kasutatakse hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex-SM*) raviks. Interferoonid on organismi poolt toodetud valgud, mis aitavad organismil võidelda immuunsüsteemivastaste rünnakute, nt viirusinfektsioonide vastu.

Kuidas Extavia toimib

Sclerosis multiplex on pikaajaline seisund, mis kahjustab kesknärvisüsteemi (KNS), eriti aju ja seljaaju talitlust. *Sclerosis multiplex*’i korral hävitab põletik KNS-i närvide ümber oleva kaitsekesta (nimetatakse müeliiniks) ja takistab närvide õiget talitlemist. Seda nimetatakse demüelinisatsiooniks.

Sclerosis multiplex’i täpne põhjus on teadmata. Arvatakse, et kesknärvisüsteemi kahjustavas protsessis mängib tähtsat osa keha immuunsüsteemi ebanormaalne vastus.

Sclerosis multiplex’i ägenemisel (retsiidivi korral) võib tekkida **KNS-i kahjustus**. See võib põhjustada ajutist puuet, nt käimisraskusi. Sümptomid võivad kaduda täielikult või osaliselt.

On näidatud, et beeta-1b interferoon muudab immuunvastust ja aitab vähendada haiguse aktiivsust.

Kuidas Extavia aitab võidelda teie haiguse vastu

Üksik kliiniline episood, mis osutab *sclerosis multiplex*’i väljakujunemise suurele riskile. On tõendatud, et Extavia aeglustab kindla *sclerosis multiplex*’i väljakujunemist.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgev *sclerosis multiplex*. Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*’iga inimestel esinevad ägenemised ehk retsiidivid, mille ajal sümptomid muutuvad märgatavalt halvemaks. On näidatud, et Extavia vähendab ägenemiste arvu ja muudab neid vähemtõsisteks. Ravim vähendab haiguse tõttu haiglas viibimise kordi ja pikendab retsiidivivaba aega.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*. Mõnikord täheldavad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i põdevad inimesed, et nende haiguse sümptomid suurenevad ja haigus areneb *sclerosis multiplex*'i teiseks vormiks, mida nimetatakse sekundaarselt progresseeruvaks *sclerosis multiplex*'iks. Selle haiguse korral tunnevad inimesed tervise kiiremat halvenemist sõltumata sellest, kas neil esineb retsidiive või mitte. Extavia saab vähendada ägenemiste arvu ja tõsidust ning aeglustada puude arenemist.

Milleks Extaviat kasutatakse

Extavia on näidustatud kasutamiseks patsientidel

- ▶ **kellel esimest korda esinesid *sclerosis multiplex*'i kõrgele tekkeriskile osutavad sümptomid.** Enne ravi alustamist välistab teie arst igasugused muud põhjused, mis võiksid selgitada nende sümptomite tekkimist;
- ▶ **kes põevad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i ning kellel on viimase kahe aasta jooksul esinenud vähemalt kaks ägenemist;**
- ▶ **kes põevad sekundaarselt süvenevat *sclerosis multiplex*'i koos retsidiividena ilmneva aktiivse haigusega.**

2. Mida on vaja teada enne Extavia kasutamist

Extaviat ei tohi kasutada

- **kui olete** loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni, inimese albumiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- **kui teil on raske depressioon ja/või enesetapumõtted** (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” ja lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- **kui teil on tõsine maksahaigus** (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”, „Muud ravimid ja Extavia” ja lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
 - ▶ **Rääkige oma arstile,** kui teil esineb ükskõik milline ülalnimetatud seisunditest.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Extavia kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil esineb monoklonaalne gammopaatia.** See on **immuunsüsteemi häire, mille korral veres leidub ebanormaalseid valke.** Teil võivad tekkida haiguslikud seisundid väikestes veresoontes (kapillaarides) (süsteemne kapillaarse lekke sündroom), kui kasutate selliseid ravimeid nagu Extavia. See võib tuua kaasa šoki (kollapsi) või olla isegi surmav;
- **kui teil on olnud või on depressioon või on teil eelnevalt esinenud enesetapumõtteid.** Arst jälgib teid ravi ajal hoolikalt. Kui teie depressioon ja/või enesetapumõtted on tõsised, ei määrata teile Extaviat (vt ka „Ärge kasutage Extaviat”);
- **kui teil on kunagi varem esinenud krampihooigusi või kui te võtate epilepsiaravimeid** (antiepileptikumid), jälgib arst hoolikalt teie ravi (vt ka „Muud ravimid ja Extavia” ja lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- **kui teil on tõsiseid probleeme neerudega,** võib arst ravi ajal jälgida teie neerufunktsiooni;
- **kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile.** Süstli otsakork sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Seega võib otsakork sisaldada looduslikku lateksit.

Teie arst peab **ajal, mil kasutate Extaviat**, teadma ka järgmist:

- **kui teil esinevad sümptomid nagu kogu keha sügelemine, näo- ja/või keeleturse või äkiline õhupuudus.** Need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni sümptomiteks, mis võib muutuda eluohtlikuks;
- **kui te tunnete märkimisväärselt rohkem kurbust või lootusetust, kui enne Extavia-ravi alustamist, või kui teil esinevad enesetapumõtted.** Kui teil tekib depressioon Extavia-ravi ajal, võite te vajada eriravi ja arst jälgib teid hoolikalt ning võib kaaluda ravi lõpetamist. Kui te põete tõsist depressiooni ja/või teil on enesetapumõtted, ei ravita teid Extaviaga (vt ka „Ärge kasutage Extaviat”);
- **kui te märkate ebaharilikke verevalumeid, ülemääraseid veritsust pärast vigastust või kui teile tundub, et haigestute palju nakkushaigustesse.** Need võivad olla vererakkude arvu või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemise sümptomiteks veres. Võite vajada arstipoolset täiendavat jälgimist;
- **kui teil esineb isukaotus, väsimus, halb enesetunne (iiveldus), korduv oksendamine ja eriti, kui täheldate laiaulatuslikku sügelemist, naha või silmavalgete kollakaks muutmist või verevalumite kergesti tekkimist.** Need sümptomid lubavad oletada probleeme maksaga. Kliiniliste uuringute ajal täheldati Extavia-ravi saavatel patsientidel muutusi maksafunktsioonide näitajates. Nagu teistegi beeta-interferoonide korral teatati Extaviat saavatel patsientidel tõsistest maksakahjustustest, sealhulgas maksapuudulikkuse juhtudest harva. Kõige tõsisematest juhtudest teatati patsientidel, kes võtsid teisi ravimeid või põdesid haigusi, mis võivad maksa kahjustada (nt alkoholi kuritarvitamine, tõsine nakkushaigus);
- **kui te täheldate selliseid sümptomeid nagu ebaregulaarne südame töö, tursed nt pahklude ja sääрте piirkonnas, või õhupuudus.** Need võivad osutada südame lihase haigusele (kardiomüopaatia), millest on Extaviat kasutavatel patsientidel teatatud;
- **kui te täheldate selga kiirgavat valu kõhus ja/või tunnete ennast halvasti või teil on palavik.** Need võivad osutada kõhunäärme põletikule (pankreatiit), millest on Extavia kasutamisel teatatud. See seostub sageli teatud vererasvade (triglütseriidid) sisalduse suurenemisega.
 - ▶ **Lõpetage Extavia kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline nendest sümptomitest.**

Muud asjaolud, mida arvestada Extavia kasutamisel:

- **te peate tegema vereanalüüse**, et määrata vererakkude üldarv, vere keemiline koostis ja maksaensüümide sisaldus. Neid analüüse tehakse **enne, kui hakkate Extaviat kasutama, regulaarselt pärast Extaviaga ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt ravi ajal** isegi siis, kui teil ei ole konkreetseid sümptomeid. Need vereanalüüsid tehakse lisaks testidele, mida tehakse tavapäraselt hulgiskleroosi jälgimiseks;
- **kui te põete südamehaigust, võivad gripilaadsed sümptomid, mis tekivad sageli ravi alguses, osutada närvipingele**. Extaviat tuleb kasutada ettevaatusega ja arst jälgib teid teie südame seisundi halvenemise suhtes, eriti Extaviaga ravi alustamise ajal. Extavia ise ei kahjusta otseselt südant;
- **teie kilpnäärmefunktsiooni** kontrollitakse regulaarselt või siis, kui arst peab seda muudel põhjustel vajalikuks;
- **Extavia sisaldab inimese albumiini ja seega on ta potentsiaalne viirushaiguste ülekande allikas**. Välistada ei saa riski Creutzfeldti-Jakobi tõve (CJD) ülekandeks;
- **Extaviaga ravi ajal võib teie organism toota aineid, mida nimetatakse neutraliseerivateks antikehadeks** ja mis võivad Extaviaga reageerida. Veel ei ole teada, kas need neutraliseerivad antikehad vähendavad ravi efektiivsust. Neutraliseerivad antikehad ei teki kõikidel patsientidel. Käesoleval ajal ei ole võimalik ennustada, millised patsiendid sellesse rühma kuuluvad;
- **Extaviaga ravi ajal võivad esineda neeruprobleemid, sealhulgas armistumine (glomeruloskleroos), mis vähendavad teie neerufunktsiooni**. Arst võib teie neerufunktsiooni kontrollimiseks teile analüüse teha;
- **ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed**. Need verehüübed võivad mõjutada teie neerusid. See võib juhtuda mõne nädala kuni mitme aasta jooksul pärast Extaviaga ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha (trombotsüütide arvu määramiseks) vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni;
- **Extaviaga ravi ajal võib tekkida naha kahvatus või kollasus või uriini tumedaks värvumine, millega võib kaasneda ebaharilik pearinglus, väsimus või õhupuudus**. Need võivad olla vere punaliblede lõhustumise nähud. Need võivad tekkida mitmeid nädalaid kuni aastaid pärast Extaviaga ravi algust. Teie arst võib otsustada teha vereanalüüsi. Teavitage oma arsti teistest ravimiteist, mida te kasutate Extaviaga raviga samal ajal.

Süstekoha reaktsioonid

Extaviaga ravi ajal tekivad teil tõenäoliselt reaktsioonid süstekohal. Sümptomite hulka kuuluvad punetus, paistetus, nahavärvuse muutus, põletik, valu ja ülitundlikkus. Harvem on teada antud süstekoha ümbruse infektsioonist ning naha- ja koekahjustusest (nekroos). Süstekoha reaktsioonid muutuvad aja jooksul tavaliselt harvemaks.

Süstekoha naha- ja koekahjustus võib põhjustada armkoe moodustumist. Kui see on tõsine, tuleb arstil vahest eemaldada kehavõõrad ained ja surnud kude (haavakorrastus); harvematel juhtudel on vajalik naha siirdamine ja paranemine võib kesta kuni 6 kuud.

Süstekoha reaktsioonide, nagu infektsiooni või nekroosi, tekkeriski vähendamiseks peate:

- rakendada steriilset (aseptilist) süstimistehnikat;
- muutma süstekohta iga süstimise ajal (vt Lisa – Kasutamiseõpetus iseseisvaks süstimiseks).

Süstekoha reaktsioone võib esineda harvem, kui kasutate autoinjektorit ning muudate sageli süstekohta. Teie arst või meditsiiniõde saab teile selle kohta täpsemat teavet anda.

Kui te täheldate nahakahjustusi, millega kaasnevad paistetus või süstekohast vedeliku väljatilkumine:

- ▶ **lõpetage Extavia süstimine** ja pöörduge oma arsti poole;
- ▶ **kui teil on ainult üks haavandiline süstekoht** (lesioon) **ja nahakahjustus** (nekroos) **ei ole väga ulatuslik, võite jätkata Extavia kasutamist;**
- ▶ **kui teil on rohkem kui üks haavandiline süstekoht** (hulgilesioonid), peate peatama Extavia kasutamise kuni nahk on paranenud.

Teie arst kontrollib perioodiliselt teie süstimisviisi, eriti siis, kui teil on esinenud süstekoha reaktsioone.

Lapsed ja noorukid

Ametlikke kliinilisi uuringuid laste ja noorukitega läbi viidud ei ole.

Siiski on olemas andmeid 12...17-aastaste noorukite kohta, mis viitavad sellele, et Extavia ohutusprofiil selles vanusegrupis on sarnane täiskasvanute omaga. Extaviat ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna andmed kasutamise kohta selles vanuserühmas puuduvad.

Muud ravimid ja Extavia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ametlikke koostoimete uuringuid selle kohta, kas Extavia mõjutab teisi ravimeid või kas need mõjutavad teda, läbiviidud ei ole.

Extaviat ei soovitata kasutada koos ravimitega, mis muudavad immuunvastust, välja arvatud põletikuvastaste ravimitega, mida nimetatakse kortikosteroidideks või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH).

Ettevaatus on vajalik Extavia kasutamisel koos:

- **ravimitega, mis vajavad teatavat maksaensüümsüsteemi** (tuntakse tsütokroom P450 süsteemina) nende organismist eemaldamiseks, nt epilepsiaraviks kasutatavad ravimid (nt fenütoiin);
- **ravimitega, mis mõjutavad vererakkude loomet.**

Extavia koos toidu ja joogiga

Extaviat süstitakse naha alla, mistõttu ükskõik millise toidu ja joogi tarbimine ei peaks Extaviale avaldama mingit toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kahjulikku mõju imetatavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Extaviat võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Extavia võib põhjustada kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemis (vt lõik 4. „Võimalikud kõrvaltoimed”). Kui te olete eriti vastuvõtlik, võib see mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Extavia sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Extaviat kasutada

Extaviaga ravi tuleb alustada hulgiskleroosi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üle päeva (üks kord iga kahe päeva järel) naha alla (subkutaanselt) süstida 1,0 ml Extavia valmis süstelahust (vt „Kasutamiseõpetus iseseisvaks süstimiseks“ pakendi infolehe teises osas). See võrdub 250 mikrogrammiga (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooniga.

Üldiselt tuleb ravi alustada väikese 0,25 ml annusega (62,5 mikrogrammi). Seejärel suurendatakse teie annust järk-järgult täisannuseni 1,0 ml (250 mikrogrammi).

Annust tuleb suurendada iga neljanda süsti järel neljas etapis (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Teie arst otsustab koos teiega ajavahemike muutmise üle annuse suurendamiseks, sõltuvalt teie esineda võivatest kõrvaltoimetest ravi alguses.

Süstelahuse ettevalmistamine

Enne süstimist tuleb Extavia pulbriga viaali sisust ja eeltäidetud süstlas paiknevast 1,2 ml lahustist **valmistada Extavia süstelahus**. Seda teeb kas teie raviarst või meditsiiniõde või teete teie ise, kui olete seda hoolikalt harjutanud.

Üksikasjalik õpetus Extavia nahaaluseks enesesüstimiseks on käesoleva infolehe taga olevas lisas. Selles õpetuses seletatakse ka seda, kuidas Extavia süstelahus ette valmistada.

Süstekohta tuleb regulaarselt vahetada. Vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning järgige instruksioone lõigus „Süstekohtade vahetus“ selle infolehe taga olevas lisas.

Ravi kestus

Hetkel ei ole teada, kui kaua ravi Extaviaga peaks kestma. **Raviarst määrab teie ravi kestuse koos teiega**.

Kui te kasutate Extaviat rohkem kui ette nähtud

Extavia manustamine annuses, mis ületab mitmekordselt hulgiskleroosi raviks soovitatava annuse, ei ole esile kutsunud eluohtlikke seisundeid.

► **Pöörduge oma arsti poole**, kui süstisite Extaviat liiga suures annuses või liiga sageli.

Kui te unustate Extaviat kasutada

Kui olete unustanud ennast õigeaegselt süstida, siis tehke seda niipea, kui see teile meenub ja seejärel tehke järgmine süst 48 tunni pärast.

Ärge süstige kahekordset annust, kui üksikannus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Extavia kasutamise

Konsulteerige oma arstiga, kui lõpetate ravi või soovite ravi lõpetada. Teadaolevalt ei põhjusta Extavia manustamise lõpetamine ägedaid võõrutusnähte.

► Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Extavia võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

► Pöörduge viivitamatult arsti poole ja lõpetage Extavia kasutamine:

- kui teil tekivad sümptomid nagu kogu keha sügelemine, näo- ja/või keeleturse või äkiline õhupuudus;
- kui te tunnete märkimisväärselt rohkem kurbust või lootusetust, kui enne Extavia-ravi alustamist, või kui teil esinevad enesetapumõtted;
- kui te märkate ebaharilikke verevalumeid, ülemääraset veritsust pärast vigastust või kui teile tundub, et haigestute palju nakkushaigustesse;
- kui teil on isukaotus, väsimus, halb enesetunne (iiveldus), korduv oksendamine, eriti, kui täheldate laiaulatuslikku sügelemist, naha või silmavalgete kollakaks muutmist või verevalumite kergesti tekkimist;
- kui te täheldate selliseid sümptomeid nagu ebaregulaarne südametöö, tursed nt pahklude ja sääre piirkonnas, või õhupuudus;
- kui te täheldate selga kiirgavat valu kõhus ja/või tunnete ennast halvasti või teil on palavik.

► Pöörduge viivitamatult arsti poole:

- kui teil tekivad mõned või kõik järgmised sümptomid: vahutav uriin, väsimus, turse, eriti pahkludel ja silmalaugudel, ja kehakaalu tõus, sest need nähud võivad viidata võimalikele neeruprobleemidele.

Ravi alguses on kõrvaltoimed sagedased, kuid tavaliselt need edasise ravi käigus vähenevad.

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on:

- **gripitaolised sümptomid**, nt palavik, külmavärinad, liigesevalu, halb enesetunne, higistamine, peavalu või lihasvalu. Neid sümptomeid saab vähendada, võttes paratsetamooli või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, nt ibuprofeeni.
- **süstekoha reaktsioonid**. Sümptomiteks võib olla punetus, paistetus, nahavärvuse muutus, põletik, infektsioon, valu, ülitundlikkus, koekahjustus (nekroos). Vt enamat teavet ja seda, mida teha süstekoha reaktsiooni tekkimisel lõigust 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”. Neid reaktsioone saab vähendada autoinjektori kasutamisega ning muutes sageli süstekohta. Küsige lisateavet oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Kõrvaltoimete riski vähendamiseks ravi alguses peab teie arst alustama Extavia väikese annuse manustamisega ja suurendama seda järk-järgult (vt lõik 3 „Kuidas Extaviat kasutada”).

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb Extavia kliiniliste uuringute andmetel ja ravimi turustamise jooksul teatatud kõrvaltoimetel.

► **Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):**

- valgete vereliblede arvu vähenemine;
- peavalu;
- unetus;
- kõhuvalu;
- spetsiifilise maksaensüümi (alaniini aminotransferaas ehk ALAT) tase võib tõusta (see on nähtav veretestides);
- lööve;
- nahakahjustused;
- lihasvalu;
- lihaspinge (liigpingsus);
- liigesvalu;
- kusepakitsus;
- süstekoha reaktsioon (kaasa arvatud punetus, turse, nahavärvuse muutus, põletik, valu, infektsioon, allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus));
- gripilaadsed sümptomid, valu, palavik, külmavärinad, vedeliku kogunemine kättesse või jalgadesse (perifeersed tursed), jõuetus (asteenia).

► **Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):**

- lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia);
- punaste vereliblede arv võib langeda (aneemia);
- kilpnääre ei tööta korralikult (toodetakse liiga vähe hormooni) (hüpotüreoidism);
- kehakaalu tõus või langus;
- segadusseisund;
- ebanormaalselt kiire südamerütm (tahhükardia);
- vererõhu tõus (hüpertensioon);
- spetsiifilise maksaensüümi (aspartaadi aminotransferaas ehk ASAT) tase võib tõusta (see on nähtav veretestides);
- õhupuudus (düspnoe);
- punakaskollase pigmendi (bilirubiini), mida toodab teie maks, tase võib tõusta (see väljendub veretestides);
- paistes ja tavaliselt sügelevad laigud nahal või limaskestadel (urtikaaria);
- sügelemine;
- juustekadu (alopeetsia);
- menstruatsioonihäired (menorraagia);
- rohke emakaverejooks, eriti menstruatsioonitsükliväliselt;
- impotentsus;
- süstekoha naha- ja koekahjustus (nekroos) (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”);
- valu rinnus;
- üldine halb enesetunne.

► **Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):**

- vereliistakute (mis aitavad verel hüübida) arv võib langeda (trombotsütopeenias);
- teatud tüüpi vereraskvade (triglütseriidid) tase võib tõusta (on nähtav veretestides), vaata lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”;
- enesetapukatse;
- tujukõikumised;
- krambid;
- spetsiifilise maksaensüümi (gamma GT), mida toodab teie maks, tase võib tõusta (see on nähtav veretestides);
- maksapõletik (hepatiit);
- nahavärvuse muutus;
- neeruprobleemid, sealhulgas armistumine (glomeruloskleroos), mis võib põhjustada neerutalitluse häirumist.

► **Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):**

- väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, pearinglus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis;
- tõsised allergilised (anafülaksia) reaktsioonid;
- kilpnääre ei tööta korralikult (kilpnäärme häired), toodetakse liiga palju hormooni (hüpertüreoidism);
- haiglaslik isupuudus, mis viib kehakaalukaotuseni (anoreksia);
- südamelihase haigus (kardiomiopaatia);
- äkiline hingamisraskus (bronhospasm);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit), vaata lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”;
- maksafunktsiooni häire (maksakahjustus, sealhulgas maksapõletik, maksapuudulikkus).

► **Teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):**

- vere punaliblede lõhustumine (hemolüütiline aneemia);
- kasutades ravimeid nagu Extavia, võivad tekkida probleemid teie väikeste veresoontega (süsteemne kapillaaride lekke sündroom);
- depressioon, ärevus;
- pearinglus;
- ebaregulaarne kiire pulss või südamepekslemine (palpitatsioon);
- punetus ja/või näoõhetus veresoonte laienemise tõttu (vasodilatatsioon);
- haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu (pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon). Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni on täheldatud erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Extaviaga ravi alustamist;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- lööve, nahapunetus näopiirkonnas, liigesvalu, palavik, nõrkus ja teised ravimist tingitud kõrvaltoimed (ravimite põhjustatud erütematoosluupus);
- menstruaatsioonihäired;
- higistamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Extaviat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

Pärast lahuse valmistamist peate selle koheselt ära kasutama. Kui te siiski ei saa seda teha, säilib lahus kasutuskõlblikuna 3 tundi, kui seda hoitakse külmkapis (2°C...8°C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et see sisaldab tahkeid osakesi või on värvust muutnud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Extavia sisaldab

- Toimeaine on beeta-1b interferoon. Iga viaal sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.
- Teised koostisosad on
 - pulbris: mannitool ja inimese albumiin.
 - lahustis: naatriumkloriid, süstevesi.

Süstli otsakork sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Seega võib otsakork sisaldada looduslikku lateksit.

Kuidas Extavia välja näeb ja pakendi sisu

Extavia on süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulbri värv on valge kuni valkjane.

Extavia pulber on 3 ml viaalis.

Lahusti on selge/värvitu lahus.

Lahusti on 2,25 ml eeltäidetud süstlas ja sisaldab 1,2 ml naatriumkloriidi 0,54 mg/ml (5,4% massi/mahu) süstelahust.

Extavia on saadaval järgmise suurusega pakendites:

- 5 viaali beeta-1b interferooniga ja 5 eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 14 viaali beeta-1b interferooniga ja 14 eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 15 viaali beeta-1b interferooniga ja 15 eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 14 viaali beeta-1b interferooniga ja 15 eeltäidetud süstalt lahustiga.

- 3 kuu multipakend sisaldab 42 (3x14) viaali beeta-1b interferooniga ja 42 (3x14) eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 3 kuu multipakend sisaldab 45 (3x15) viaali beeta-1b interferooniga ja 45 (3x15) eeltäidetud süstalt lahustiga.
- 3 kuu multipakend sisaldab 42 (3x14) viaali beeta-1b interferooniga ja 45 (3x15) eeltäidetud süstalt lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Lisa: KASUTAMISÕPETUS ISESEISVAKS SÜSTIMISEKS

Järgnev juhend ja pildid selgitavad, kuidas Extavia süstelahust süstimiseks ette valmistada ja seda endale süstida. Palun lugege juhend hoolikalt läbi ja järgige seda punkthaaval. Teie arst või meditsiiniõde aitab teil enesesüstimist õppida. Ärge püüdke ennast ise süstida enne, kui teil on süstelahuse valmistamine ja iseendale süsti tegemine täiesti selge.

I OSA: ETAPIVIISILISED JUHISED

Juhised sisaldavad järgmisi põhilisi osi:

- A) Üldised soovitused**
- B) Süstimiseks valmistumine**
- C) Süstelahuse manustamiskõlblikuks muutmise ning süstla täitmine, etapikaupa**
- D) Süstimine manuaalselt (et kasutada süstimiseks ExtaviPro 30G autoinjektorit, järgige autoinjektoriga kaasa pandud kasutamisoõpetust)**

A) Üldised soovitused

- **Head alustamist!**

Mõne nädala jooksul muutub ravi loomulikuks osaks teie igapäevaelust. Alustamiseks võib teil kasu olla järgmistest nõuannetest.

- Pange oma Extavia ja teised süstimiseks vajalikud vahendid ühte käepärasesse laste eest varjatud ja kättesaamatusse kohta, kust neid on kerge leida.
Üksikasjalikku informatsiooni säilitamistingimuste kohta vaadake pakendi infolehe lõigust 5 „Kuidas Extaviat säilitada”.
- Püüdke ennast süstida iga päev ühel ja samal ajal. See aitab süstimist kergemini meelde tuletada ja samuti on kergem planeerida oma aega.
Extavia kasutamise kohta üksikasjaliku informatsiooni saamiseks lugege palun pakendi infolehe lõiku 3 „Kuidas Extaviat kasutada”.
- Tehke süstelahus valmis ainult siis, kui olete valmis seda süstima. Pärast Extavia lahuse valmistamist peate te selle kohe ära süstima (kui seda ravimit ei kasutata kohe, vt lõiku 5 „Kuidas Extaviat säilitada”).
- **Kasulikud nõuanded, mida tuleb meeles pidada**
 - Olge järjekindel – kasutage seda ravimit nagu kirjeldatud infolehe lõigus 3 „Kuidas Extaviat kasutada”. Kontrollige annust alati kaks korda.
 - Hoidke süstlaid ja süstalde jäätmeanumaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, võimalusel lukustatud kohas.
 - Ärge kunagi kasutage süstlaid või nõelu mitu korda.
 - Kasutage alati steriilseid (aseptilisi) võtteid, nagu siin kirjeldatud.
 - Pange kasutatud süstlad alati selleks ettenähtud jäätmeanumasse.

B) Süstimiseks valmistumine

• Süstekoha valimine

Enne süstelahuse valmistamist otsustage, kuhu te süstite. Te peate seda ravimit süstima naha ja lihase vahelisse rasvakihti (st subkutaanselt, umbes 8 mm...12 mm sügavusele naha alla). Kõige paremad kohad süstimiseks on need, kus nahk on lõtv ja pehme, ning kaugemal liigestest, närvidest ja luudest, nt kõht, käsivars, reis või tuharad.

Tähelepanu!

Süstli otsakork sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Seega võib otsakork sisaldada looduslikku lateksit. Kui te olete lateksile allergiline, rääkige enne Extavia kasutamist sellest oma arstile.

Ärge kasutage ühtegi piirkonda, milles te tunnete olevat tükke, muhke, kõvu sõlmekesi, valu või kus naha värvus on muutunud, nahk on muljutud, kaetud koorikuga või katki. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele nendest või ükskõik millistest teistest ebatavalistest leidudest.

Te peate süstekohta muutma igal süstimisel. Kui mõni piirkond on liiga raskesti kättesaadav, võite sinna süstimiseks paluda abi perekonnaliikmelt või sõbralt. Järgige lisa lõpus olevas skeemis kirjeldatud järjekorda (vt II osa „Süstekohtade muutmise“) ja te jõuate tagasi esimesena valitud süstekoha piirkonda pärast 8 süstet (16 päeva pärast). See võimaldab igal süstekohal täielikult taastuda enne järgmise süste saamist.

Õppimaks, kuidas süstekohta valida, vaadake selle lisa lõpus olevat süstekoha vahetamise skeemi. Samuti on seal toodud näide ravimikasutuse ülesmärkimise kohta (vt Lisa III osa). See näitab teile, kuidas süstekohtade ja kuupäevade üle arvet pidada.

• Ravimi manustamine

Te vajate:

- 1 Extavia viaali (koos pulbriga süstelahuse valmistamiseks),
- 1 eeltäidetud süstalt (*süstel*) lahustiga Extavia jaoks (naatriumkloriidilahus).

Te vajate ravimi lahustamiseks ja süstimiseks ExtaviPro 30G manustamiskomplekti (ei sisaldu ravimi karbis), mis koosneb järgmistest tarvikutest:

- viaali adapterid ravimi lahustamiseks,
- nõelad suurusega 30 ravimi süstimiseks,
- alkoholiga immutatud tampoonid.

Te vajate ka jäätmeanumat kasutatud süstalde ja nõelte jaoks.

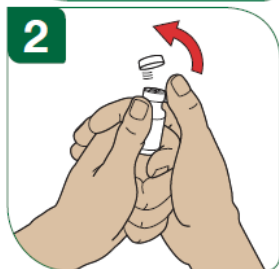
Selle ravimi manustamiskomplektis sisalduvaid nõelu suurusega 30 võib kasutada kas manuaalselt **VÕI** ExtaviPro 30G automaatsüstalt kasutades.

Naha desinfitseerimiseks kasutage selleks ettenähtud desinfitseerimisvahendit, mida soovib teie apteeker.

C) Süstelahuse manustamiskõlblikuks muutmine ning süstla täitmine, etapikaupa



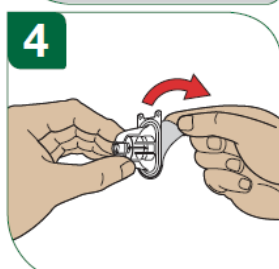
1 - Enne protseduuri alustamist peske käed hoolikalt vee ja seebiga.



2 - Eemaldage Extavia viaalilt kork. Avamiseks on kõige parem kasutada oma põialt, mitte küünt, sest see võib murduda. Asetage viaal lauale.

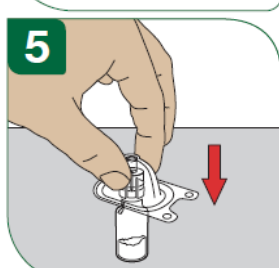


3 - Pühkige alkoholiga immutatud tamponiga viaali korki pealispind, pühkides tamponiga vaid ühes suunas. Jätke tampon viaali peale.



4 - Eemaldage viaali adapteri pakendilt kate seda tagasi tõmmates.

Ärge eemaldage viaali adapterit pakendist.

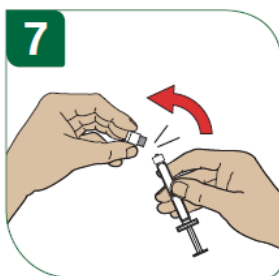


5 - Eemaldage viaalilt tampon.

Kasutage viaali adapteri paigaldamiseks selle pakendit. Asetage viaali adapter koos pakendiga viaalile ja vajutage alla seni, kuni viaali adapter läbib viaali katte ning lukustub ümber viaali ülemise osa.

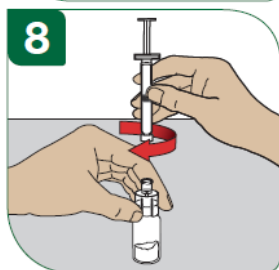


6 - Hoidke viali kindlalt ning eemaldage ja hävitage pakend nii, et viali adapter jääks oma kohale.



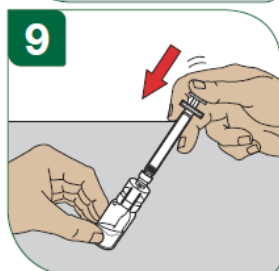
7 - Võtke pakendist välja lahusti süstel. Eemaldage ja visake ära süsteli otsakork.

Tähelepanu: Olge ettevaatlik, et te ei puutuks vastu süsteli avatud otsa. Ärge kolbi suruge.



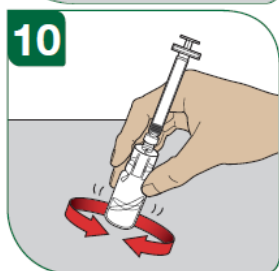
8 - Hoidke viaali ja adapterit kindlalt ja keerake aeglaselt süstel täielikult viaali adapterisse.

Sellega on süstli-viaali komplekti monteerimine lõppenud.



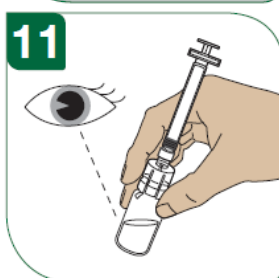
9 - Hoidke süstli-viaali komplekti väikese nurga all. Vajutage kolb aeglaselt sisse, et vedelik voolaks viaali seina mööda alla. Sisestage **kogu** lahusti viaali.

Tähelepanu: Ärge loksutage, kuna see võib põhjustada ülemäärase vahu teket.



10 - Hoidke viaali oma pöidla ja sõrmede vahel. Keerake süstli-viaali komplekti õrnalt edasi-tagasi, kuni pulber on täielikult lahustunud.

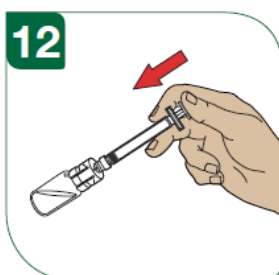
Tähelepanu: Ärge raputage viaali.



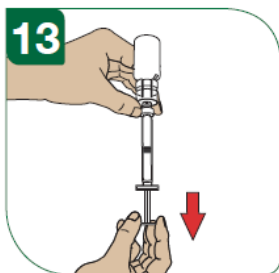
11 - Kontrollige lahust hoolikalt. See peab olema selge ja ei tohi sisaldada osakesi.

Tähelepanu: Kui lahus on värvi muutnud või sisaldab osakesi, visake see ära ja alustage uuesti pakendis oleva uue süstli ja viaaliga.

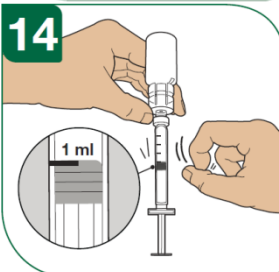
Kui tekib liigne vaht, mis võib juhtuda siis, kui viaali loksutatakse või keerutatakse liiga tugevasti, jätke viaal seisma, kuni vaht kaob.



12 - Enne järgmist sammu jälgige, et kolb oleks täielikult sisse lükatud, kuna see võib olla liikunud.

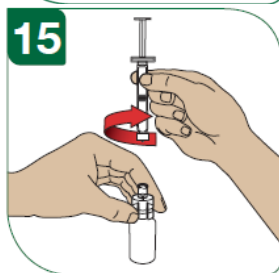


13 - Pöörake süstli-viaali komplekt nii, et viaal oleks üleval. Tõmmake kolb aeglaselt tagasi, et kogu lahus süstlisse tõmmata.

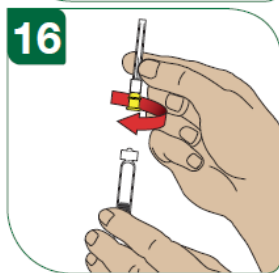


14 - Eemaldage liigsed õhumullid kergelt süstlale koputades. Vajutage kolb 1 ml märgini (või arsti poolt määratud mahumärgini).

Tähelepanu: Liigsete õhumullide eemaldamiseks võib osutada vajalikuks kolbi mõned korrad edasi-tagasi liigutada, kuni süstlis on 1 ml lahust.



15 - Keerake süstel nõela küljest lahti. Jätke viaali adapter viaali. Visake viaal ja ja kasutamata jäänud lahus jäätmeanusse.



16 - Võtke kaitseümbrisest välja nõel ja keerake see kindlalt süstli otsa.



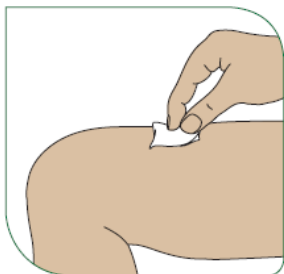
17 - Jätke kaitsekork nõelale alles. Nüüd olete valmis Extavia manuaalseks süstimiseks või ExtaviPro 30G autoinjektori kasutamiseks.

Säilitamine pärast lahuse ettevalmistamist

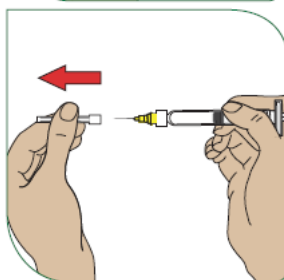
Kui te mingil põhjusel ei saa Extaviat kohe süstida, võite manustamiskõlblikuks muudetud lahust kasutamiseni hoida külmkapis kuni 3 tundi. Ärge laske lahusel külmuda ega viivitage selle süstimisega kauem kui 3 tundi. **Kui möödub rohkem kui 3 tundi, visake ravim ära ja valmistage uus süstelahus.** Valu vältimiseks soojendage lahust enne süstimist oma käte vahel.

D) Süstimine manuaalselt (et kasutada süstimiseks ExtaviPro 30G autoinjektorit, järgige autoinjektoriga kaasa pandud kasutamisoõpetust)

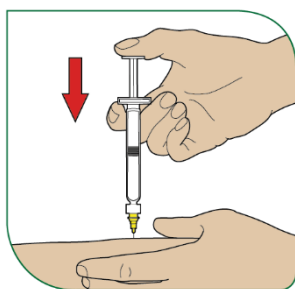
1 - Valige süstekoht (vt „Süstekoha valimine“ ja infolehe lõpus olevaid jooniseid) ja märkige see oma ravi ülesmärkimiskaardile.



2 - Kasutage süstekoha naha pühkimiseks alkoholiga immutatud lappe. Laske nahal õhu käes kuivada. Visake lapp ära.



3 - Eemaldage nõelalt kork seda tõmmates, mitte pöörates.



4 - Kui võimalik, siis pigistage õrnalt desinfitseeritud süstekoha ümber olevat nahka (et seda natuke kõrgemale tõsta).

5 - Hoidke süstalt nagu pliiatsit või viskenoolt ja suruge nõel kiire ning kindla liigutusega 90° nurga all naha sisse.

6 - Süstige ravim (surudes kolbi aeglaselt ja ühtlaselt kogu ulatuses sisse, kuni süstel on tühi).

7 - Visake süstal jäätmeanumasse.

II OSA: SÜSTEKOHA VALIK

Te peate igal süstimisel valima uue koha, et võimaldada piirkonnale taastumisaega ja vältida infektsioone. Soovitus piirkondade valimise kohta on antud käesoleva lisa esimeses osas. Kõige parem on otsustada enne süstla ettevalmistamist, millisesse kohta te planeerite süstida. Alloleval joonisel näidatud skeem aitab teil kohti õigesti muuta. Näiteks tehke esimene süst kõhu parempoolse küljele, valige teise süstimise jaoks kõhu vasak pool, seejärel liikuge kolmandal korral paremale reiele jne vastavalt joonisele, kuni keha kõik sobivad piirkonnad on kasutatud. Märkige üles, kuhu ja millal te süstisite. Üheks võimaluseks on süstekohtade märkimine kaasasolevale ravi ülesmärkimise kaardile.

Seda skeemi jälgides jõuate te tagasi esimese piirkonna juurde (nt kõhu paremale küljele) pärast kaheksat süstimist (16 päeva). Seda nimetatakse kohavahetustsükliks. Meie näidisskeemil on iga piirkond omakorda jaotatud kuueks süstekohaks (mis lisab kokku kuni 48 süste kohta) - iga piirkonna vasak ja parem; ülemine, keskmine ja alumine osa. Kui te jõuate pärast ühte kohavahetustsüklit tagasi teatud piirkonda, valige selles piirkonnas kõige kaugem süste koht võrreldes eelmise kohaga. Kui piirkond muutub valulikuks, pidage oma arsti või meditsiiniõega nõu teiste võimalike süste kohtade valimise osas.

Kohavahetusskeem

Et teil oleks süste kohti lihtsam õigesti vahetada, soovime teil märkida üles süstimise kuupäeva ja asukoha. Te võite kasutada järgmist kohavahetusskeemi.

Läbige iga kohavahetustsükkel järjekorras. Igas tsükliks on 8 süsti (16 päeva), mis tehakse järjekorras alates piirkonnast 1 kuni piirkonnani 8. Selle järjekorra järgimine võimaldab igal piirkonnal taastuda enne järgmise süste saamist.

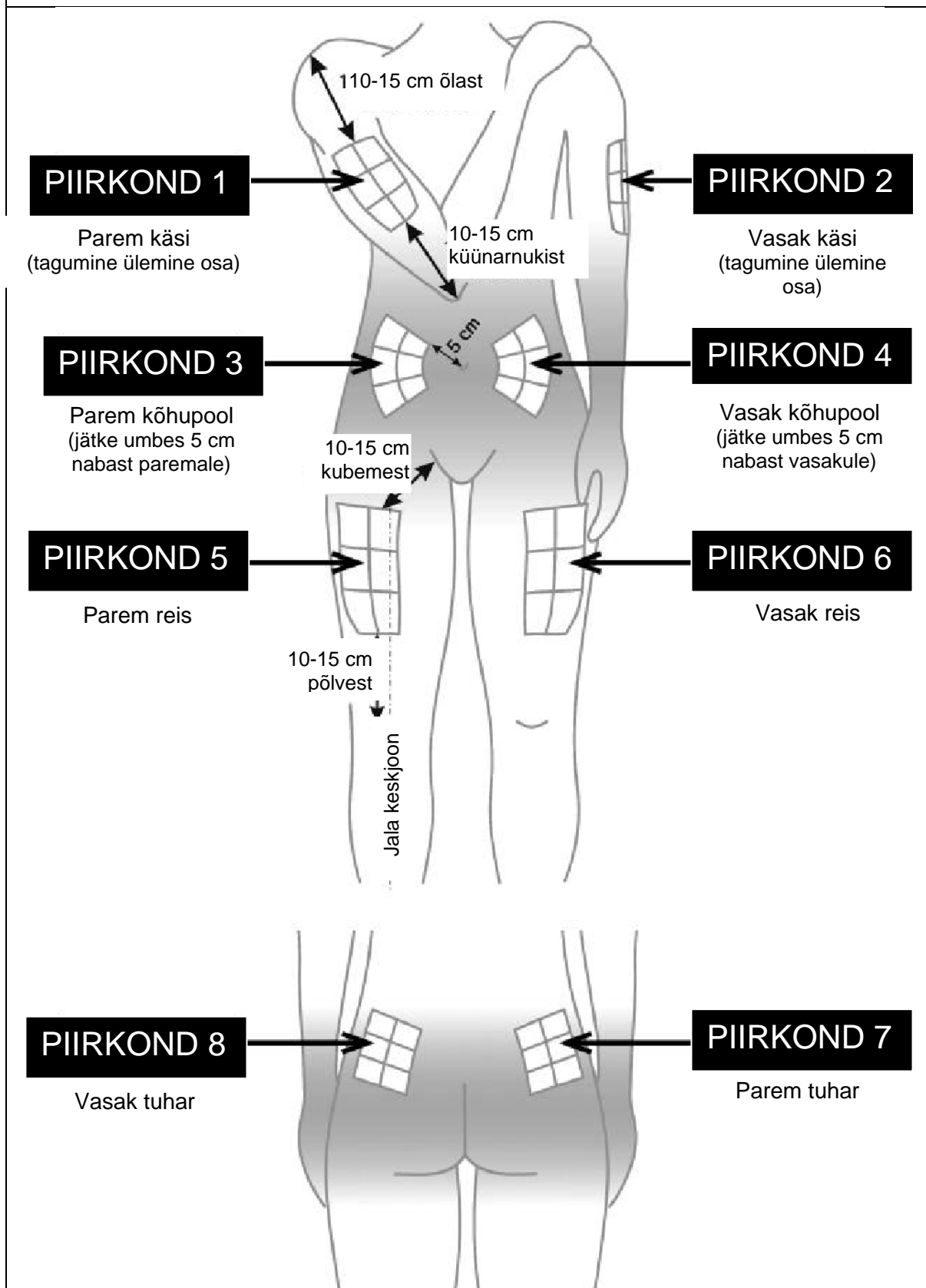
- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. kohavahetustsükkel: | iga piirkonna ülemine vasakpoolne sektor. |
| 2. kohavahetustsükkel: | iga piirkonna alumine parempoolne sektor. |
| 3. kohavahetustsükkel: | iga piirkonna keskmine vasakpoolne sektor. |
| 4. kohavahetustsükkel: | iga piirkonna ülemine parempoolne sektor. |
| 5. kohavahetustsükkel: | iga piirkonna alumine vasakpoolne sektor. |
| 6. kohavahetustsükkel: | iga piirkonna keskmine parempoolne sektor. |

III OSA: EXTAVIA-ravi ülesmärkimine

Juhised süstekohtade ja kuupäevade ülesmärkimiseks

- Alustage esimese süstimisega (või eelmise süstimisega, kui te ei kasuta Extaviat esmakordselt).
- Valige süstekoht. Kui te olete Extaviat juba kasutanud, alustage piirkonnaga, mida ei kasutatud viimases kohavahetustsüklis, s.t viimase 16 päeva jooksul.
- Pärast süstimist märkige süstide ülesmärkimise tabelisse kasutatud süstekoht ja kuupäev (vt näidet: Juhised süstekohtade ja kuupäevade ülesmärkimiseks).

SÜSTEKOHA VALIKU SKEEM



RAVI ÜLESMÄRKIMISE KAARDI NÄIDIS:

Süstekohtade ja kuupäevade meelepidamise kindlustamine

Parem käsivars

| | |
|-------|-------|
| 04/12 | |
| | 20/12 |

Parem kõhupool

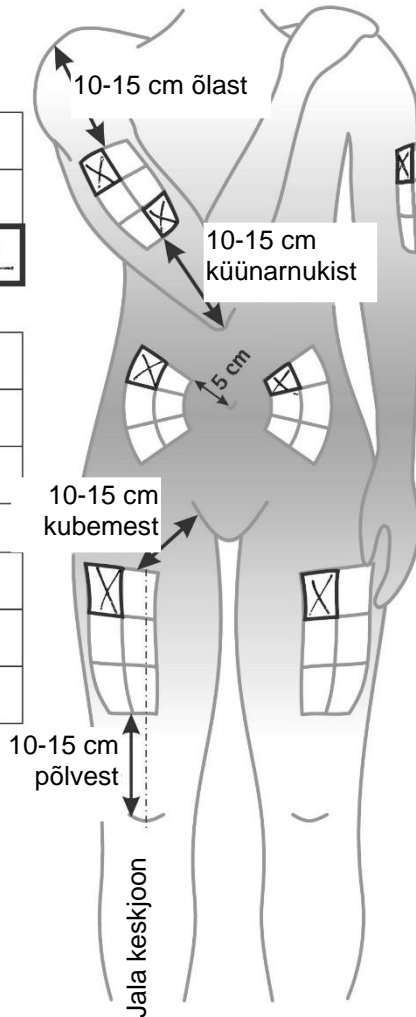
| | |
|-------|--|
| 08/12 | |
| | |

Parem reis

| | |
|-------|--|
| 12/12 | |
| | |

Vasak tuhar

| | |
|-------|--|
| 18/12 | |
| | |



Vasak käsivars

| | |
|-------|--|
| 06/12 | |
| | |

Vasak kõhupool

| | |
|-------|--|
| 10/12 | |
| | |

Vasak reis

| | |
|-------|--|
| 14/12 | |
| | |

Parem tuhar

| | |
|-------|--|
| 16/12 | |
| | |