

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Extavia 250 mikrog/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen Extavia-injektiopullo sisältää 300 mikrogrammaa (9,6 milj. IU) yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua beeta-1b-interferonia*.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen jokainen ml sisältää 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua beeta-1b-interferonia.

* tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* -bakteereissa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jauhe - väriltään valkoinen tai kellanvalkoinen.

Liuotin – kirkas/väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Extavia on tarkoitettu:

- potilaille, joilla on ollut yksittäinen demyelinaatiotapahtuma, johon on liittynyt aktiivinen inflammaatioprosessi, joka on edellyttänyt laskimonsisäistä kortikosteroidihoitoa, ja kun vaihtoehtoiset diagnoosit on suljettu pois ja kun potilaalla katsotaan olevan suuri riski sairastua kliinisesti varmaan MS-tautiin (ks. kohta 5.1).
- aaltomaisesti ilmenevän MS-taudin hoitoon, jos potilaalla on viimeksi kuluneiden kahden vuoden aikana ollut vähintään kaksi sairauden pahenemisvaihetta.
- sekundaarisesti etenevän MS-taudin hoitoon, jos potilaalla esiintyy pahenemisvaiheita eli sairaus on aktiivinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Extavia-hoito tulisi aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset ja 12-17-vuotiaat nuoret

Suositeltu Extavia-annos on 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU), joka ruiskutetaan ihon alle joka toinen päivä. Yksi millilitra käyttövalmistista injektionestettä sisältää tämän annoksen (ks. kohta 6.6).

Annoksen titrausta suositellaan yleisesti hoidon alussa.

Potilaiden tulee aloittaa 62,5 mikrogramman (0,25 ml) annoksella ihon alle joka toinen päivä ja lisätä annosta vähitellen 250 mikrogramman (1,0 ml) annokseen joka toinen päivä (ks. Taulukko A).

Titrausjakson pituutta voidaan muuttaa, jos merkittäviä haittavaikutuksia esiintyy. Riittävän vaikutuksen varmistamiseksi tulisi saavuttaa 250 mikrogramman (1,0 ml) annos joka toinen päivä.

Taulukko A Titrauksen annostelutaulukko*

Hoitopäivä	Annos	Määrä
1, 3, 5	62,5 mikrog	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrog	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrog	0,75 ml
≥19	250 mikrog	1,0 ml

* Titrausjakson pituutta voidaan muuttaa, jos merkittäviä haittavaikutuksia esiintyy.

Optimaalista annosta ei ole täysin selvitetty.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan Extavia-hoitoa tulisi jatkaa. Extavia-hoidosta on kontrolloituja kliinisiä seurantatuloksia aaltomaisesti ilmenevää MS-tautia sairastavista potilaista viiden vuoden ajalta ja toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavista potilaista kolmen vuoden ajalta. Aaltomaisesti ilmenevässä taudissa hoidon teho on osoitettu kahden ensimmäisen vuoden ajalta. Tutkimustulokset seuraavien kolmen vuoden ajalta osoittavat Extavia-hoidon tehon säilyvän samantasoisena. Potilailla, joilla on ollut yksittäinen kliininen MS-tautiin viittaava oire, Extavian teho on osoitettu kolmen vuoden ajalta.

Extavia-hoitoa ei suositella sellaisille aaltomaisesti ilmenevää MS-tautia sairastaville, joilla sairauden pahenemisvaiheita on viimeksi kuluneiden kahden vuoden aikana ollut vähemmän kuin kaksi, eikä sellaisille sekundaarisesti etenevää tautia sairastaville, joiden sairaus ei ole kahteen vuoteen ollut aktiivinen.

Extavia-hoito on lopetettava, jos vastetta ei saada. Tällaisia ovat esimerkiksi tapaukset, joissa toimintakyky heikkenee (Expanded Disability Status Scale [EDSS] -arvo kasvaa) tasaisesti puolen vuoden aikana tai potilaalle joudutaan vuoden aikana antamaan vähintään 3 kortikotropiini- (ACTH-) tai kortikosteroidikuuria Extavia-hoidosta huolimatta.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole suoritettu virallisia kliinisiä kokeita tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Vähäiset julkaistut tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että Extaviaa 8 miljoonaa IU joka toinen päivä ihon alle saavien 12–17-vuotiaiden nuorten turvallisuusprofiili on aikuisilla todetun kaltainen. Tietoja Extavian käytöstä alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla, minkä vuoksi Extaviaa ei pidä käyttää tässä ryhmässä.

Antotapa

Valmis liuos on injektoitava ihon alle joka toinen päivä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys luonnolliselle tai yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetulle beetainterferonille, humaanialbumiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- potilaalla on vaikeita masennustiloja, itsemurha-ajatuksia tai molempia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
- potilaat, joilla on hoitamaton maksasairaus (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Sytokiinien antoon potilaille, jotka sairastavat monoklonaalista gammopatiaa, on liittynyt sokkioireisen systeemisen kapillaarisen vuotosyndrooman kehittymistä, joka on johtanut kuolemaan.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Extavian käytön aikana on todettu haimatulehduksia, joihin on usein liittynyt hypertriglyseridemia.

Hermoston häiriöt

Extaviaa on annettava varoen potilaille, joilla on tai on ollut masennusoireita, etenkin jos potilaalla on ollut itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masennusoireita ja itsemurha-ajatuksia tiedetään esiintyvän tavallista useammin MS-potilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Extavia-hoitoa saavia potilaita on kehoitettava kertomaan masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Jos potilaalla ilmenee masennusoireita, häntä on seurattava tarkkaan Extavia-hoidon aikana ja hoidettava asianmukaisesti. Extavia-hoidon keskeyttämistä on tällaisessa tapauksessa harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Extaviaa on annettava varoen potilaille, joilla on esiintynyt kouristuksia ja jotka käyttävät epilepsialääkkeitä, etenkin jos sairautta ei ole saatu riittävästi hallintaan epilepsialääkityksellä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Koska tämä lääkevalmiste sisältää ihmisalbumiinia, sen käyttöön liittyy virussairauksien tartunnan mahdollinen riski. Myöskään Creutzfeldt-Jakobin taudin (CJD) tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois.

Laboratoriotutkimukset

Säännölliset kilpirauhasen toimintakokeet suositellaan tehtäväksi potilaille, joilla on aiemmin ollut kilpirauhasen toiminnan häiriöitä, tai kun se on kliinisesti tarpeen.

MS-tautia sairastavien potilaiden tarkkailussa tavallisesti vaadittavien kokeiden lisäksi suositellaan täydellisen verenkuivan ja valkosolujen erittelylaskennan, trombosyyttien laskennan sekä veren kemiallisten kokeiden suorittamista, maksan toimintakokeet mukaan lukien (esim. aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], alaniiniaminotransferaasi [ALAT] ja gammaglutamyyli transferaasi [γ -GT]), ennen Extavia-hoidon aloittamista, säännöllisesti hoidon aikana sekä määräajoin senkin jälkeen, kun kliinisiä oireita ei enää ole.

Jos Extaviaa annetaan anemia-, trombositopenia- tai leukopeniapotilaille, täydellisen verenkuivan erittely- ja trombositotilaskennan seuranta saattaa vaatia tiiviimpää seurantaa. Jos potilaalle kehittyy neutropenia, häntä on seurattava tarkkaan mahdollisen kuumeen tai infektion toteamiseksi. Trombositopeniaa on raportoitu ja joissakin tapauksissa verihiutaleiden määrä on vähentynyt erittäin paljon.

Maksa- ja sappihäiriöt

Seurauksien transaminaasiarvojen oireetonta, useimmiten lievää ja ohimenevää kohoamista esiintyi kliinisissä tutkimuksissa erittäin yleisesti Extavia-hoitoa saavilla potilailla. Kuten muita beetainterferoni-valmisteita käyttävillä potilailla, myös Extavia-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen harvinaisena haittavaikutuksena vaikeita maksavaurioita, mukaan lukien maksan toiminnan pettäminen. Vakavimpia haittatapahtumia esiintyi usein potilailla, joille oli annettu muita maksatoksisia lääkevalmisteita tai -aineita tai joilla oli samanaikaisesti joku toinen sairaus (esim. metastasoiva pahanlaatuinen sairaus, vaikea infektio ja sepsis, alkoholin väärinkäyttö).

Potilaita tulee seurata maksavaurio-oireiden havaitsemiseksi. Seerumin transaminaasiarvojen kohoamisen tulee johtaa tarkempiin tutkimuksiin ja seurantaan. Extavia-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos transaminaasiarvot kohoavat merkittävästi tai jos hoitoon liittyy kliinisiä oireita kuten keltaisuutta. Jos kliinisiä merkkejä maksavaurioista ei todeta, voidaan maksaentsyymitasojen normalisoiduttua harkita hoidon uudelleenaloitusta. Uudelleenaloitetun hoidon aikana maksan toimintaa tulee seurata tarkoin.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA) ja hemolyyttinen anemia (HA)

Interferonibeetavalmisteen käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombositopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisena oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombositopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombositomäärä, hemolyyttisistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteenä. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombositotason, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteen ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Lisäksi interferonibeetavalmisteen käytön yhteydessä on raportoitu hemolyyttistä anemiam, johon ei liity tromboottista mikroangiopatiaa, ja immunohemolyyttistä anemiam. Henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Tromboottista mikroangiopatiaa ja/tai hemolyyttistä anemiam on raportoitu vaihtelevina ajankohtina hoidon aikana ja niitä voi esiintyä useita viikkoja tai jopa useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Jos tromboottinen mikroangiopatia ja/tai hemolyyttinen anemia todetaan, ja sillä epäillään olevan yhteys Extavia-hoitoon, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava, jos kyseessä on tromboottinen mikroangiopatia) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

Annettaessa beetainterferonia vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on toimittava erityisen varoen ja harkittava tarkkaa seurantaa.

Nefroottinen oireyhtymä

Nefroottista oireyhtymää erilaisten taustalla olevien munuaistautien, kuten kollapsoivan fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin (FSGS), minimaalisen muutoksen ilmenevän munuaistaudin (MCD), membranoproliferatiivisen glomerulonefriitin (MPGN) ja membranooittisen glomerulopatian (MGN) yhteydessä on raportoitu beetainterferoni -valmisteilla toteutetun hoidon yhteydessä. Tapahtumia on raportoitu hoidon aikana eri ajankohtina ja niitä voi ilmaantua, vaikka beetainterferonihoitoa olisi jo jatkettu vuosien ajan. Säännöllisin väliajoinsuoritettavaa varhaisten merkkien ja oireiden (kuten turvotusten, proteinurian ja heikentyneen munuaistoiminnan) seurantaa suositellaan etenkin potilaille, joilla on tavallista suurempi riski sairastua munuaistautiin. Nefroottinen oireyhtymä vaatii välitöntä hoitoa ja Extavia-hoidon keskeyttämistä on harkittava.

Sydänhäiriöt

Extaviaa on annettava varoen potilaille, joilla on aiempia sydänsairauksia. Vakavaa sydänsairautta, kuten sydämen vajaatoimintaa, sepelvaltimotautia tai rytmihäiriöitä sairastavia potilaita on tarkkailtava erityisesti Extavia-hoidon aloitusvaiheessa sydänsairauden mahdollisen pahenemisen vuoksi.

Vaikka Extavialla ei ole havaittu olevan suoraa sydäntoksista vaikutusta saattavat beetainterferonien käyttöön liittyvät flunssan kaltaiset oireet rasittaa potilaita, joilla on vaikea sydänsairaus. Valmisteen markkinoilla olon aikana on raportoitu muutamia harvoja tapauksia, joissa potilaan vaikea sydänsairaus on väliaikaisesti pahentunut Extavia-hoidon aloittamisen yhteydessä.

Kardiomyopatiatapauksia on raportoitu. Extavia-hoito tulee lopettaa, jos potilaalla todetaan kardiomyopatia ja sen epäillään liittyvän Extavian käyttöön.

Yliherkkyyssreaktiot

Vakavia yliherkkyyssreaktioita (vakavat akuutit reaktiot, kuten bronkospasmi, anafylaksia ja urtikaria) voi esiintyä. Extavia-hoito tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito, jos reaktiot ovat vakavia.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktiota, myös pistoskohdan infektiota ja pistoskohdan nekroosia on raportoitu Extaviaa käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosi voi olla laajamittaista ja ulottua lihasfaskiaan sekä rasvakudokseen ja siten johtaa arpimuodostukseen. Jotkut potilaat ovat tarvinneet nekroosialueen kirurgista puhdistamista, ihonsiirtoa on tarvittu harvoin. Paraneminen on saattanut kestää jopa 6 kuukautta.

Jos pistoskohdan iho rikkoutuu, pistoskohta mahdollisesti turpoaa tai siitä vuotaa nestettä, potilasta on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen ennen Extavia-injektioiden jatkamista.

Jos potilaalla on useita leesioita, Extavia-hoito tulisi keskeyttää, kunnes leesiot ovat parantuneet. Extavia-hoito voi jatkua, jos potilaalla on yksi leesio, jossa nekroosi ei ole kovin laajamittaista, sillä osalla potilaista pistoskohdan nekroosi on parantunut Extavia-hoidon aikana.

Pistoskohdan infektioriskin ja pistoskohdan nekroosiriskin minimoimiseksi potilasta tulisi neuvoa

- käyttämään aseptista injektiotekniikkaa.
- vaihtelevaan pistosalueita jokaisen annoksen yhteydessä.

Pistoskohdan reaktioiden esiintymistä voidaan vähentää käyttämällä autoinjektoria. Pivotaali-tutkimuksessa, jossa seurattiin potilaita, joilla oli yksittäinen kliininen MS-tautiin viittaava tapahtuma, suurin osa tutkittavista käytti autoinjektoria. Tässä tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita ja nekroosia todettiin harvemmin kuin muissa vastaavissa tutkimuksissa.

Potilaan injektiotekniikka tulisi säännöllisesti tarkistaa, erityisesti jos pistoskohdan reaktioita on ilmennyt.

Immunogeenisuus

Kuten kaikki terapeuttiset proteiinit, myös beetainterferoni voi aiheuttaa immunogeenisuutta. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vasta-aineiden kehittymistä Extavialle seurattiin ottamalla seeruminäytteitä kolmen kuukauden välein.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 23-41 %:lla potilaista osoitettiin seerumissa beeta-1b-interferonia neutraloiva vaikutus, joka näkyi vähintään kahtena perättäisenä positiivisena titterinä. Näistä potilaista 43-55 %:lla neutraloiva vaikutus muuttui tutkimusten seuranta-aikana vakaaksi vasta-ainenegatiiviseksi tilaksi (perustuen kahteen peräkkäiseen negatiiviseen titteriin).

Neutraloivan vaikutuksen kehittyminen on liittynyt kliinisen tehon heikkenemiseen vain suhteessa relapsiaktiivisuuteen. Joidenkin analyysien mukaan tämä vaikutus saattaa olla korostuneempi potilailla, joilla neutraloivien vasta-aineiden pitoisuus on suurempi.

Tutkimuksessa potilaita, joilla oli yksittäinen kliininen MS-tautiin viittaava tapahtuma, neutraloiva vaikutus mitattiin 6 kuukauden välein ja osoitettiin vähintään kerran 32 %:lla (89) Extavia-hoitoa heti saaneista potilaista. 60 %:lla (53) näistä potilaista neutraloiva vaikutus hävisi viimeisen saatavilla olevan viiden vuoden ajanjakson kuluessa tehdyn arvioinnin perusteella. Tämän ajanjakson kuluessa neutraloivan vaikutuksen kehittymisen todettiin liittyvän MRI:ssä uusien aktiivisten leesioiden määrän merkittävään lisääntymiseen ja T2-leesioiden tilavuuden merkittävään suurenemiseen. Neutraloiva vaikutus ei kuitenkaan näyttänyt liittyvän kliinisen tehon vähenemiseen (aika, joka kului kliinisesti varman MS-taudin [CDMS] diagnoosiin, EDSS-pisteillä varmistettuun taudin etenemiseen ja relapsien määrään).

Neutraloivaan vaikutukseen ei liittynyt uusia haittavaikutuksia.

Extaviolla on osoitettu olevan ristireaktioita luonnollisen beetainterferonin kanssa *in vitro*. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu *in vivo* eikä sen kliinistä merkitystä tunneta.

Saatavilla on vain vähäisiä ja ristiriitaisia tietoja potilaista, joille on kehittynyt neutraloiva vaikutus ja jotka ovat lopettaneet Extavia-hoidon.

Päätös hoidon jatkamisesta täytyy kuitenkin tehdä sairauden kliinisen aktiivisuuden eikä neutraloivan vaikutuksen perusteella.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli se on olennaisesti natriumiton.

Lateksille herkät henkilöt

Esitäytetyn Extavia-ruiskun irrotettava kärkisuojuus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista. Vaikka suojuksessa ei ole havaittu luonnonkumia (lateksia), esitäytettyjen Extavia-ruiskujen turvallista käyttöä lateksille herkille henkilöille ei ole tutkittu ja tästä syystä mahdollisten yliherkkyyssreaktioiden riskiä ei voida täysin sulkea pois.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sitä miten joka toinen päivä annosteltu 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) Extaviaa vaikuttaa lääkeainemetaboliaan multippeliskleroosipotilailla, ei tiedetä. Extaviaa käyttävät potilaat ovat sietäneet hyvin sairauden pahenemisvaiheessa jopa 28 päivän ajan annettua kortikosteroidi- tai ACTH-lääkitystä.

Koska kliininen kokemus multippeliskleroosipotilailla puuttuu, Extavian kanssa ei suositella käytettäväksi muita immunomodulaattoreita kuin kortikosteroideja tai ACTH:ta.

Interferonien on raportoitu vähentävän maksan sytokromi P450:stä riippuvaisten entsyymien toimintaa ihmisellä ja eläimillä. Varovaisuutta on noudatettava, kun Extaviaa annetaan yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi ja joiden puhdistuma riippuu laajalti maksan sytokromi P450:stä (esim. epilepsialääkitys). Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Extaviaa käytetään yhdessä hematopoieesiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Suuri määrä tietoja (yli 1 000 raskauden lopputulokset) beeta-interferonista raskausrekistereissä, kansallisissa rekistereissä ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä kokemuksessa viittaa siihen, että suurentumatta riskiä vakaviin synnynnäisiin epämuodostumiin ei ole, kun lääkealtistus on tapahtunut hedelmöityksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Lääkealtistuksen kesto ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin aikana, jona raskaus oli vasta-aihe beeta-interferonin käytölle, ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai vahvistettiin. Kokemukset lääkealtistuksesta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ovat hyvin rajallisia.

Eläinkokeista saadut tiedot (ks. kohta 5.3) ovat osoittaneet mahdollisen suurentuneen keskenmenon riskin. Tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella beeta-interferonille altistuneiden raskaana olevien naisten keskenmenon riskiä ei voida riittävästi arvioida, mutta tiedot eivät toistaiseksi viittaa suurentuneeseen riskiin.

Extavian käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Beeta-1b-interferonin erittymisestä rintamaitoon on saatavilla rajoitetusti tietoja, jotka viittaavat yhdessä beeta-interferonin kemiallisten/fysiologisten ominaisuuksien kanssa siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvä beeta-1b-interferonin määrä on merkityksetön. Vastasyntyneisiin tai imeväisiin ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia.

Extaviaa voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Extavian käytön aikana ilmenevät keskushermostoperäiset haittavaikutukset voivat vaikuttaa herkkien potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hoidon alussa haittavaikutukset ovat yleisiä, mutta yleensä ne häviävät hoidon jatkuessa. Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia ovat flunssan kaltainen oireyhtymä (kuume, vilunväristykset, päänsärky, lihassärky, nivelkivut, sairauden tunne ja hikoilu), joka johtuu pääasiassa valmisteen farmakologisista vaikutuksista, ja reaktiot pistoskohdassa. Reaktioita pistoskohdassa esiintyi usein Extavian antamisen jälkeen. Extavia-hoitoon annoksella 250 mikrog (8,0 milj. IU) liittyi merkittävästi seuraavia oireita: punoitus, turvotus, ihon värin muutokset, tulehdus, kipu, yliherkkyysoireet, infektio, nekroosi ja epäspesifiset reaktiot.

Vakaviin raportoituun haittavaikutuksiin kuuluvat tromboottinen mikroangiopatia (TMA) ja hemolyttinen anemia (HA).

Annostitrausta suositellaan yleisesti hoidon alussa Extavian siedettävyyden parantamiseksi (ks. kohta 4.2). Flunssan kaltaisia oireita voidaan vähentää myös tulehduskipulääkevalmisteiden käytöllä. Pistoskohdan reaktioita voidaan vähentää käyttämällä autoinjektoria.

Taulukko 1 listaa haittavaikutuksista

Seuraavat haittatapahtumaluettelot perustuvat raporteihin kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilla olevan Extavia-valmisteen käytön valvonnasta (hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$, hyvin harvinainen $< 1/10\,000$). Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymiä sekä siihen liittyviä oireita.

Taulukko 1. Kliinistä tutkimuksista perustuvat haittavaikutukset ja markkinoilla olevan tuotteen valvonnassa todetut haittavaikutukset (esiintymistiheydet - silloin kuin ne ovat tiedossa - on laskettu kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, <1/1\,000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos	Lymfosyytit, määrän väheneminen ($< 1\,500/\text{mm}^3$) ^e . Valkosolut, määrän väheneminen ($< 3\,000/\text{mm}^3$) ^e . Absoluuttiset neutrofiilit, määrän väheneminen ($< 1\,500/\text{mm}^3$) ^e .	Lymfadenopatia, anemia	Trombosytopenia	Tromboottinen mikro- angiopatia ^d mukaan lukien tromboottinen trombosytopeenin en purppura / hemolyttis- ureeminen oireyhtymä ^b	Hemolyyttinen anemia ^{a/d}
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset reaktiot	Monoklonaalista gammopatiaa sairastavalla ilmenevä hiussuonivuoto- oireyhtymä ^g
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaatoiminta		Kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhasen toimintahäiriöt	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu, painon lasku	Veren triglyseridipitoisuuden kasvu	Anoreksia ^a	
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila	Itsemurhayritys (ks. kohta 4.4), mielialan horjuvuus		Masentuneisuus, ahdistuneisuus
Hermosto	Päänsärky, unettomuus		Kouristukset		Huimaus
Sydän		Takykardia		Sydänlihas- sairaus ^a	Palpitaatiot
Verisuonisto		Hypertensio			Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Hengenahdistus		Bronkospasmi ^a	Keuhkoverenpaine tauti ^c
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu			Haimatulehdus	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Alaniiniamino- transferaasi- arvon lisääntyminen (ALAT > 5 kertaa perustasoon nähdyn) ^e	Aspartaattiamino- transferaasi-arvon lisääntyminen (ASAT > 5 kertaa perustasoon nähdyn) ^e , kohonnut bilirubiiniarvo	Kohonnut gammaglytamyyli- transferaasi (GT)-arvo, hepatiitti	Maksavaurio, maksan vajaatoiminta ^a	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, ihosairaus	Nokkosihottuma, kutina, hiusten lähtö	Ihon värjäytyminen		

Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky, lihasjännitys, nivelsärky				Lääkkeen aiheuttama punahukka
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaamis-pakko		Nefrootinen oireyhtymä, glomeruloskleroosi (ks. kohta 4.4) ^{a, b}		
Sukupuolielimet ja rinnat		Menorragia, impotenssi, välivuodot			Kuukautishäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktio pistoskohdassa (eri tyyppit ^d), Flunssan kaltaiset oireet (yhdistelmä ^g), kipu, kuume, vilunväristykset, perifeerinen turvotus, astenia	Pistoskohdan nekroosi, rintakipu, sairauden tunne			Hikoilu

^a Näitä haittavaikutuksia on havaittu vain valmisteen markkinoille tulon jälkeisen seurannan yhteydessä.

^b Interferonibeeta-valmisteiden luokkamerkintä (ks. kohta 4.4).

^c Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä.

^d Henkeä uhkaavia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu

^e Epänormaalit laboratorioarvot

^f 'Reaktiot pistoskohdassa (eri tyyppit)' käsittävät kaikki pistoskohdassa esiintyvät haittavaikutukset (poissulkien pistoskohdan nekroosi), esim. seuraavat termit: pistoskohdan atrofia, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan yliherkkyys, pistoskohdan infektio, pistoskohdan inflammatio, pistoskohdan massa, pistoskohdan kipu ja pistoskohdan reaktio.

^g 'Flunssan kaltaiset oireet -yhdistelmä' viittaavat flunssan kaltaiseen oireyhtymään ja/tai vähintään kahden haittavaikutuksen (kuume, vilunväristykset, lihaskipu, sairauden tunne ja hikoilu) yhdistelmään.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Beeta-1b-interferonia on annettu aikuisille syöpäpotilaille laskimonsisäisesti jopa 5 500 mikrogrammaa (176 milj. IU) kolmesti viikossa ilman elintoimintoja vaarantavia vakavia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB08

Interferonit kuuluvat sytokiineihin, jotka ovat luonnollisesti esiintyviä proteiineja. Interferonien molekyylipaino on 15 000-21 000 daltonia. Interferoniluokkia tunnetaan kolme: alfa, beeta ja gamma. Alfa-, beeta- ja gammainterferonilla on sekä päällekkäisiä että selkeästi toisistaan poikkeavia biologisia vaikutuksia. Beeta-1b-interferonin vaikutukset ovat lajispesifisiä, joten merkityksellisimmät sitä koskevat farmakologiset tiedot on saatu ihmisen soluviljelytutkimuksista ja *in vivo* -tutkimuksista.

Vaikutusmekanismi

Beeta-1b-interferonilla on osoitettu olevan sekä antiviraalinen että immuunivastetta säätelevä vaikutus. Beeta-1b-interferonin vaikutusmekanismia multipeliskleroosin hoidossa ei tunneta täysin. Beeta-1b-interferonin vastetta säätelevien biologisten vaikutusten tiedetään kuitenkin tapahtuvan solujen spesifisten pintareseptorien kanssa. Beeta-1b-interferonin sitoutuminen näihin reseptoreihin saa aikaan useiden geenien ilmentymisen, jolloin syntyy aineita, joiden uskotaan olevan beeta-1b-interferonin biologisten vaikutusten välittäjiä. Tällaisia aineita on mitattu beeta-1b-interferonia saavien potilaiden seerumista ja veren solufraktioista. Beeta-1b-interferoni sekä vähentää gammainterferonireseptorin sitoutumisaffiniteettia että edistää sen internalisaatiota ja hajoamista. Beeta-1b-interferoni edistää myös perifeerisen veren mononukleaaristen solujen suppressorivaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Extavian vaikutuksia sydän-verisuonijärjestelmään, hengityselimistöön ja umpierityselinten toimintaan ei ole tutkittu erikseen.

Aaltomaisesti ilmenevä MS-tauti

Yksi kontrolloitu kliininen Extavia-tutkimus tehtiin sellaisilla aaltomaisesti ilmenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, jotka kykenivät kävelemään ilman apua (EDSS-lähtötaso 0-5,5). Extavian todettiin harventavan kliinisten pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä (30 %) ja vähentävän niiden vakavuutta sekä vähentävän MS-tautiin liittyviä sairaalajaksoja. Lisäksi sen todettiin pidentävän pahenemisvaiheiden välistä aikaa. Extavian vaikutuksesta pahenemisvaiheiden kestoon tai niiden välillä esiintyviin oireisiin ei ole todisteita, eikä valmisteella todettu olevan merkitsevää vaikutusta aaltomaisesti ilmenevän MS-taudin etenemiseen.

Sekundaarisesti etenevä MS-tauti:

Kahdessa kontrolloidussa kliinisessä Extavia-tutkimuksessa oli mukana yhteensä 1 657 potilasta, jolla oli sekundaarisesti etenevä MS-tauti (EDSS-lähtötaso oli 3-6,5 eli potilaat pystyivät kävelemään). Tutkimuksessa ei ollut mukana lievää tautia sairastavia eikä kävelykyvyttömiä potilaita. Kummankin tutkimuksen primaarisena päätepisteenä oli aika taudin varmennettuun etenemiseen eli hoidon taudin etenemistä hidastava vaikutus. Kuten seuraavasta käy ilmi, tulokset olivat tässä suhteessa erilaiset.

Toisessa tutkimuksessa toimintakyvyn heikkenemiseen kulunut aika piteni Extavia-ryhmässä merkittävästi (riskisuhde = 0,69, 95 %:n luottamusväli (0,55, 0,86), $p=0,0010$, eli riski pieneni Extavia-ryhmässä 31 %), samoin viive pyörätuoliin joutumisessa kasvoi (riskisuhde = 0,61, 95 %:n luottamusväli (0,44, 0,85), $p=0,0036$, eli riski pieneni Extavia-ryhmässä 39 %). Vaikutus säilyi enintään 33 kuukautta kestäneen seurantajakson ajan. Hoitovaikutus ei riippunut potilaan toimintakyvystä eikä sairauden aktiivisuudesta.

Toisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin Extavian käyttöä sekundaarisesti etenevän MS-taudin hoitoon, sillä ei todettu olevan vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen. Tässä tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden sairaus oli yleisesti ottaen vähemmän aktiivinen kuin toisessa samaa tautimuotoa koskevassa tutkimuksessa.

Retrospektiivisissä meta-analyyseissä, jotka kattoivat molempien tutkimusten aineiston, hoidolla todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä vaikutus ($p=0,0076$; 8,0 milj. IU Extaviaa saaneet verrattuna kaikkiin plaseboryhmän potilaisiin).

Alaryhmien retrospektiiviset analyysit osoittivat, että hoito hidasti toimintakyvyn heikkenemistä todennäköisimmin niillä potilailla, joiden sairaus oli ennen hoidon alkua aktiivinen [riskisuhde 0,72, 95 %:n luottamusväli (0,59, 0,88), $p=0,0011$, eli riski pieneni Extavian ansiosta 28 % niillä potilailla, joilla oli pahenemisvaiheita tai joiden EDSS-arvo oli selvästi huononemassa, 8,0 milj. IU Extaviaa saaneet verrattuna kaikkiin plaseboryhmän potilaisiin]. Näiden retrospektiivisten alaryhmäanalyyysien perusteella sekä pahenemisvaiheet että EDSS-arvon selvä huononeminen (EDSS-muutos > 1 piste tai $> 0,5$ pistettä, jos edellisten kahden vuoden EDSS-arvo oli ≥ 6) auttavat löytämään ne potilaat, joiden sairaus on aktiivinen.

Kummassakin tutkimuksessa kliiniset pahenemisvaiheet vähenivät (30 %) niillä sekundaarisesti etenevää MS-tautia sairastavilla, jotka saivat Extaviaa. Extavian vaikutuksesta pahenemisvaiheiden kestoon ei ole tietoa.

Yksittäinen MS-tautiin viittaava kliininen tapahtuma

Extavialla suoritettiin yksi kliininen tutkimus potilaille, joilla oli yksittäinen kliininen tapahtuma ja joiden magneettikuvausten (MRI-kuvausten) löydökset viittasivat MS-tautiin (vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota T2-painotetussa magneettikuvauksessa). Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden sairaus oli mono- tai multifokaalialkuinen (kliinistä näyttöä keskushermoston yhdestä tai vastaavasti vähintään kahdesta leesiosta). Muut sairaudet, jotka selittäisivät potilaan merkit ja oireet paremmin kuin MS-tauti, suljettiin pois. Tämä tutkimus käsitti kaksi vaihetta: lumelääkekontrolloidun vaiheen ja sen jälkeisen ennalta suunnitellun seurantajakson. Lumelääkekontrolloitu vaihe kesti kaksi vuotta tai kunnes potilaalle kehittyi kliinisesti varma MS-tauti (clinically definite multiple sclerosis, CDMS) sen mukaan, kumpi näistä toteutui ensin. Lumelääkekontrolloidun vaiheen jälkeen potilaat jatkoivat Extavia-hoitoa ennalta suunnitellussa seurantajaksoissa, jossa arvioitiin heti aloitetun Extavia-hoidon vaikutuksia myöhemmin aloitettuun hoitoon nähden vertaamalla heti tutkimuksen alussa Extavia-hoitoon satunnaistettuja potilaita ("hoitoa heti saanut ryhmä") lumelääkettä saaneeseen ryhmään ("hoidon myöhemmin aloittanut ryhmä"). Potilaalle tutkimuksen alussa osoitettu hoito säilyi edelleen sokkoutettuna sekä potilaille että tutkijoille.

Extavia viivytti lumelääkekontrolloidussa vaiheessa etenemistä ensimmäisestä kliinisestä tapahtumasta kliinisesti varmaan MS-tautiin (CDMS) tilastollisesti huomattavalla ja kliinisesti merkittävällä tavalla. Riski pieneni 47 %:lla (riskisuhde = 0,53, 95 % luottamusväli (0,39, 0,73), $p<0,0001$). Kahden vuoden tutkimusjakson aikana CDMS-tautiin sairastui 45 % lumelääkeryhmän potilasta ja 28 % Extavia-ryhmän potilasta (Kaplan-Meier -arvio). Extavia pidensi CDMS-tautiin sairastumisen aikaa 363 päivällä siten, että lumelääkeryhmässä aika pidentyi 255 päivällä ja Extavia-ryhmässä 618 päivällä (perustuu 25 prosenttipisteeseen). Tämä hoitovaikutus oli edelleen havaittavissa vuodella pidennetyn seurantajakson jälkeen, jolloin riski oli pienentynyt 41 % (riskisuhde = 0,59, 95 % luottamusväli (0,42, 0,83), $p=0,0011$). Kliinisesti varma MS-tauti todettiin kolmen vuoden tutkimusjakson aikana 51 %:lla hoidon myöhemmin aloittaneessa ryhmässä verrattuna 37 %:iin hoitoa heti saaneessa ryhmässä (Kaplan-Meier-arvio). Hoitovaikutuksen havaittiin säilyneen, vaikka suurin osa lumelääkeryhmään kuuluneista sai Extavia-hoitoa tutkimuksen kolmantena vuonna.

Hoidon vaikutuksen teho tuli selvästi esille myös MS-taudin etenemisen viivästyemisellä McDonald-kriteerien mukaan. Kahden vuoden tutkimustulosten perusteella todennäköisyys sairastua CDMS-tautiin oli 85 % lumelääkeryhmässä ja 69 % Extavia-ryhmässä (riskisuhde = 0,57, 95 % luottamusväli (0,46, 0,71), $p<0,00001$).

Kolmen vuoden kuluttua tehtäväksi suunniteltu välianalyysi osoitti taudin edenneen EDSS-pisteiden perusteella (EDSS-pisteiden varmistettu suurentuneen 1,0 pisteellä tai enemmän alkutilanteeseen nähden) 24 %:lla potilaista, joille hoito aloitettiin myöhemmin, verrattuna 16 %:iin hoitoa heti saaneiden ryhmässä (riskisuhde = 0,6, 95 % luottamusväli [0,39, 0,92], $p=0,022$). Suurimmalla osalla hoitoa heti saaneiden ryhmään kuuluneista potilaista ei ole näyttöä hoidon hyödystä toimintakyvyn heikkenemisen varmistetun etenemisen suhteen. Potilaiden seuranta jatkuu, jotta asiasta saadaan lisää tietoa. Extavia-hoitoon liittyvää hyötyä elämänlaatuun (FAMS-pisteillä [Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index] mitattuna) ei havaittu.

Alaryhmien analyysi verrattuna perustason tekijöihin osoitti hoidon tehon olleen huomattava kaikissa arvioituissa alaryhmissä. Teho oli erityisen selkeä potilailla, joiden sairaus oli vähemmän hajapesäkkeinen ja vähemmän aktiivinen ensimmäisen tapahtuman aikana. Sairausten etenemisriski kahden seurantavuoden aikana CDMS-taudiksi monofokaalialkuisilla potilailla oli 47 % lumelääkeryhmässä ja 24 % Extavia-ryhmässä, ilman gadoliniumin (Gd) tehostumista (41 % ja 20 %) tai vähemmän kuin 9 T2-leesiota (39 % ja 18 %). Lisäksi alaryhmien analyysissä todettiin korkeampi CDMS:n sairastumisriski 2 vuoden aikana monofokaalisilla potilailla, joilla oli vähintään 9 T2-leesiota (55 %:n CDMS-riski lumelääkeryhmässä, 26 % Extavia-ryhmässä) tai Gd-tehostuminen (63 % ja 33 %). Multifokaalisilla potilailla CDMS-riski oli riippumaton perustason magneettikuvausten löydöksistä. CDMS-riskiä pidetään näillä potilailla suurempana kliinisten löydösten osoittaman sairauden disseminaation vuoksi. Varhaisen vaiheen Extavia-hoidon pitkäaikaisvaikutusta ei kuitenkaan tunneta edes näissä suuririskisissä alaryhmissä, sillä tämä tutkimus suunniteltiin ensisijassa arvioimaan CDMS-diagnoosiin kestävästi aikaa eikä sairauden pitkäaikaista kehittymistä. Vaikka tällä hetkellä ei ole olemassa suuririskisen potilaan vahvistettua määritelmää, konservatiivisen käsityksen mukaan määritelmänä voidaan pitää vähintään 9 T2 leesiota ensimmäisessä magneettikuvauksessa ja vähintään yhtä uutta T2- tai yhtä uutta Gd-tehosteista leesiota seurantatutkimuksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukausi ensimmäisen MRI-tutkimuksen jälkeen. Hoitoa tulee kuitenkin joka tapauksessa harkita ainoastaan suuririskisiksi luokitelluille potilaille.

Tutkittaessa potilaita, joilla oli yksittäinen kliininen tapahtuma, Extavia-hoidon siedettävyys todettiin hyväksi korkean tutkimuksen päättämisluvun vuoksi (92,8 % Extavia-ryhmässä). Yksittäistä kliinistä tapahtumaa tutkineessa tutkimuksessa Extavian siedettävyyttä lisättiin annostitruuksella ja antamalla ei-steroidaalisia tulehduskipulääkevalmisteita hoidon alussa. Lisäksi suurin osa potilaista käytti automaattista ruiskua koko tutkimuksen aikana.

Aaltomaisesti ilmenevä MS-tauti, sekundaarisesti etenevä MS-tauti ja yksittäinen MS-tautiin viittaava kliininen tapahtuma

Magneettikuvauksen perusteella Extavia vähensi MS-taudin aktiivisuutta (keskushermoston akuutteja tulehduksia ja pysyviä kudosaivourioita) kaikissa tutkimuksissa. Magneettikuvauksella todetun MS-taudin aktiivisuuden ja potilaan kliinisen tilan yhteyttä ei toistaiseksi täysin ymmärretä.

5.2 Farmakokinetiikka

Seerumin lääkeainepitoisuutta seurattiin potilailla ja vapaaehtoisilla koehenkilöillä biologisella tutkimuksella, joka ei ollut täysin spesifinen. Huippupitoisuus seerumissa (40 IU/ml) saavutettiin 1-8 tunnin kuluessa subkutaanisesti injisoidusta 500 mikrogramman (16,0 milj. IU) beeta-1b-interferoniamoksesta. Useiden eri tutkimusten perusteella laskettu keskimääräinen puhdistuma oli korkeintaan $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ja keskimääräisen altistuksen puoliintumisaika seerumissa puolestaan korkeintaan 5 tuntia.

Joka toinen päivä annettu Extavia-injektio ei suurennanut seerumin lääkeainepitoisuutta, eikä lääkkeen farmakokinetiikka näyttänyt muuttuvan hoidon aikana.

Ihon alle annetun beeta-1b-interferonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 50 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Koska jyrsijät eivät reagoi ihmisen beetainterferoniin, toistuvaa annostelua tutkittiin reesusapinoilla. Tällöin havaittiin ohimenevää hypertermiaa sekä huomattavaa lymfosyyttien lisääntymistä ja trombosyyttien ja liuskatumaisten neutrofiilien vähenemistä.

Pitkäaikaisia toksisuustutkimuksia ei ole tehty. Reesusapinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa lääkkeen havaittiin olevan toksinen emolle ja lisäävän keskenmenon riskiä aiheuttaen siten sikiökuolemia. Syntyneillä poikasilla ei kuitenkaan ole havaittu epämuodostumia.

Beeta-1b-interferonin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Lääkkeellä ei ollut vaikutusta apinan kiimaan. Muilla interferoneilla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella mahdollisuutta, että lääke heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä, ei voida sulkea pois.

Genotoksisia vaikutuksia on tutkittu yhdessä tutkimuksessa (Ames-tutkimus), jossa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Mahdollisia karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole tutkittu. *In vitro* tehdyssä solutransformaatiotutkimuksessa ei havaittu viitteitä tuumorigeenisyydestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Ihmisalbumiini
Mannitoli (E 421)

Liuotin

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta pakkauksessa olevaa liuotinta, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttövalmis Extavia-injektioneste tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän stabiilina 3 tuntia 2°C -8°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine

3 ml injektiopullo (kirkas tyyppi I lasi), jossa on butyylikumitulppa (tyyppi I) ja alumiininen suojasinetti, joka sisältää 300 mikrog injektiokuiva-ainetta (9,6 milj. IU yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua beeta-1b-interferonia).

Liuotin

2,25 mlasteikolla varustettu (annosmerkit 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml kohdilla) esitäytetty ruisku (tyyppi I lasi), joka sisältää 1,2 ml liuotinta.

Pakkauskoot:

- Pakkaus, jossa 5 injektiopulloa kuiva-ainetta ja 5 esitäytettyä liuotinruiskua
- Pakkaus, jossa 14 injektionpulloa kuiva-ainetta ja 14 esitäytettyä liuotinruiskua
- Pakkaus, jossa 15 injektiopulloa kuiva-ainetta ja 15 esitäytettyä liuotinruiskua
- Pakkaus, jossa 14 injektiopulloa kuiva-ainetta ja 15 esitäytettyä liuotinruiskua

- Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 (3x14) injektiopulloa kuiva-ainetta ja 42 (3x14) esitäytettyä liuotinruiskua
- Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 45 (3x15) injektiopulloa kuiva-ainetta ja 45 (3x15) esitäytettyä liuotinruiskua
- Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 (3x14) injektiopulloa kuiva-ainetta ja 45 (3x15) esitäytettyä liuotinruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetyn ruiskun kärkisuojaus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaisia. Tästä syystä kärkisuojaus saattaa sisältää luonnonkumia (lateksia). Henkilöiden, jotka ovat herkkiä tälle aineelle, ei pidä käsitellä sitä.

Extavia-injektionesteen valmistaminen

Beeta-1b-interferoni-injektiokuiva-aineen käyttökuntoon saattaminen tapahtuu seuraavasti: Mukana toimitetusta, esitäytetystä, liuotinta sisältävästä ruiskusta injisoidaan neulaa tai injektiopullon adapteria apuna käyttäen 1,2 ml liuotinta (natriumkloridi-injektioneste 5,4 mg/l (0,54 %) Extavia-injektiopulloon. Injektiokuiva-aineen annetaan liueta täysin ravistamatta pulloa. Injektionesteen valmistamisen jälkeen injektiopullosta vedetään 1,0 ml valmista liuosta ruiskuun 250 mg:n Extavia-annoksen antamista varten.

Tarkastaminen ennen käyttöä

Käyttövalmis injektioeste tutkitaan silmämääräisesti ennen käyttöä. Käyttövalmis liuos on väritöntä tai kellertävää ja sameahkoa tai sameaa.

Lääkevalmistetta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/08/454/008-014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Kunnes toisin määrätään, ovat Extavian määräaikaisten turvallisuuskatsausten määräajat yhdenmukaiset sen valmisteen kanssa (Betaferon), johon hakemuksessa viitataan.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Extavia 250 mikrogrammaa/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
beeta-1b-interferoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 300 mikrogrammaa (9,6 milj. IU) beeta-1b-interferonia.
1 ml valmista injektionestettä sisältää 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) beeta-1b-interferonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Injektiokuiva-aine: Ihmisen albumiini, mannitoli.
Liuotin: Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

5 injektiokuiva-ainepulloa ja 5 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta.
14 injektiokuiva-ainepulloa ja 14 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta.
15 injektiokuiva-ainepulloa ja 15 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta.
14 injektiokuiva-ainepulloa ja 15 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle injektiokuiva-aineen liuottamisen jälkeen (1,2 ml:aan liuotinta).
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmis Extavia-injektioneste suositellaan käytettäväksi välittömästi valmistamisen jälkeen. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän stabiilina 3 tuntia 2°C -8°C:n lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/454/008	15 injektiokuiva-ainepulloa ja 15 esitäytettyä, liuotinta sisältävää ruiskua
EU/1/08/454/010	5 injektiokuiva-ainepulloa ja 5 esitäytettyä, liuotinta sisältävää ruiskua
EU/1/08/454/011	14 injektiokuiva-ainepulloa ja 14 esitäytettyä, liuotinta sisältävää ruiskua
EU/1/08/454/013	14 injektiokuiva-ainepulloa ja 15 esitäytettyä, liuotinta sisältävää ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Extavia

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN KOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Extavia 250 mikrogrammaa/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
beeta-1b-interferoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 300 mikrogrammaa (9,6 milj. IU) beeta-1b-interferonia.
1 ml valmista injektionestettä sisältää 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) beeta-1b-interferonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Injektiokuiva-aine: Ihmisen albumiini, mannitoli.
Liuotin: Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus: 42 (3x14) kuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa ja 42 (3x14) esitäytettyä, 1,2 ml liuotinta sisältävää ruiskua.
Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus: 45(3x15) kuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa ja 45 (3x15) esitäytettyä, 1,2 ml liuotinta sisältävää ruiskua.
Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus: 42 (3x14) kuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa ja 45 (3x15) esitäytettyä, 1,2 ml liuotinta sisältävää ruiskua.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle injektiokuiva-aineen liuottamisen jälkeen (1,2 ml:aan liuotinta).
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmis Extavia-injektioneste suositellaan käytettäväksi välittömästi valmistamisen jälkeen. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän stabiilina 3 tuntia 2°C -8°C:n lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/454/009	Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 45 injektiokuiva-ainepulloa ja 45 esitäytettyä liuotinruiskua.
EU/1/08/454/012	Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 injektiokuiva-ainepulloa ja 42 esitäytettyä liuotinruiskua.
EU/1/08/454/014	Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 injektiokuiva-ainepulloa ja 45 esitäytettyä liuotinruiskua.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Extavia

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄKOTELO (ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Extavia 250 mikrogrammaa/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
beeta-1b-interferoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 300 mikrogrammaa (9,6 milj. IU) beeta-1b-interferonia.
1 ml valmista injektionestettä sisältää 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) beeta-1b-interferonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Injektiokuiva-aine: Ihmisen albumiini, mannitoli.
Liuotin: Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

14 injektiokuiva-ainepulloa ja 14 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta. Kolmen kuukauden tarvetta vastaavan monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

15 injektiokuiva-ainepulloa ja 15 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta. Kolmen kuukauden tarvetta vastaavan monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

14 injektiokuiva-ainepulloa ja 15 esitäytettyä ruiskua, joissa jokaisessa on 1,2 ml liuotinta. Kolmen kuukauden tarvetta vastaavan monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle injektiokuiva-aineen liuottamisen jälkeen (1,2 ml:aan liuotinta).
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmis Extavia-injektioneste suositellaan käytettäväksi välittömästi valmistamisen jälkeen. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän stabiilina 3 tuntia 2°C -8°C:n lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/454/009	Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 45 injektiokuiva-ainepulloa ja 45 esitäytettyä liuotinruiskua.
EU/1/08/454/012	Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 injektiokuiva-ainepulloa ja 42 esitäytettyä liuotinruiskua.
EU/1/08/454/014	Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 injektiokuiva-ainepulloa ja 45 esitäytettyä liuotinruiskua.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Extavia

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Extavia 250 mikrogrammaa/ml injektiokuiva-aine, liuosta varten
beeta-1b-interferoni
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmis injektioneste tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän stabiilina 3 tuntia 2°C -8°C:n lämpötilassa.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Käyttövalmis injektioneste sisältää 250 mikrog (8,0 milj. IU)/ml beeta-1b-interferonia.

6. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTYJEN RUISKUJEN LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Liuotin Extavian valmistamista varten
1,2 ml natriumkloridiliuosta 5,4 mg/ml

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Extaviaa varten
Ihon alle valmistamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,2 ml natriumkloridiliuosta 5,4 mg/ml

6. MUUTA

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Extavia 250 mikrog/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten beeta-1b-interferoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Extavia on ja mihin sitä käytetään
 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Extavia-valmistetta
 3. Miten Extavia-valmistetta käytetään
 4. Mahdolliset haittavaikutukset
 5. Extavia-valmisteen säilyttäminen
 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
- Liite – Ohjeet Extavia-pistoksen ottamiseksi itse

1. Mitä Extavia on ja mihin sitä käytetään

Mitä Extavia on

Extavia on interferoneihin kuuluva lääkevalmiste, jota käytetään multippeliskleroosin (MS-tauti) hoitoon. Interferonit ovat elimistön tuottamia proteiineja, jotka auttavat ehkäisemään puolustusjärjestelmään kohdistuvia hyökkäyksiä, kuten virustulehduksia.

Miten Extavia vaikuttaa

Multippeliskleroosi (MS) on pitkäaikainen sairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon ja erityisesti aivojen ja selkäytimen toimintaan. Multippeliskleroosissa tulehdus tuhoaa keskushermoston solujen ympärillä olevan suojatupen (jota kutsutaan myeliiniksi) ja estää hermoja toimimasta kunnolla. Tätä kutsutaan demyelinaatioksi eli myeliinikadoksi.

MS-taudin tarkkaa syytä ei tunneta. Elimistön puolustusjärjestelmän epänormaalia vastetta pidetään yhtenä merkittävistä keskushermostoa vaurioittavista tekijöistä.

Keskushermosto voi vaurioitua MS-taudin kohtauksen (pahenemisvaiheen) aikana. Se voi aiheuttaa väliaikaisia toimintahäiriöitä, kuten kävelemisvaikeuksia. Oireet voivat hävitä kokonaan tai osittain.

Beeta-1b-interferonin on osoitettu muuttavan puolustusjärjestelmän vastetta ja siten osaltaan vähentävän taudin aktiivisuutta.

Miten Extavia auttaa hoitamaan sairauttasi:

Yksittäinen kliininen tapahtuma, joka viittaa MS-taudin kehittymisen suurentuneeseen riskiin:

Extavian on osoitettu viivyttävän etenemistä varmaan MS-diagnoosiin.

Aaltomaisesti ilmenevä MS-tauti: Aaltomaisesti ilmenevää MS-tautia sairastavilla potilailla esiintyy toisinaan kohtauksia tai pahenemisvaiheita, joiden aikana oireet ovat huomattavasti vakavammat. Extavian on osoitettu vähentävän sekä kohtausten esiintyvyyttä että niiden vakavuutta. Se vähentää MS-tautiin liittyviä sairaalajaksoja ja pidentää pahenemisvaiheiden välistä aikaa.

Toissijaisesti etenevä MS-tauti: Joissakin tapauksissa aaltomaisesti ilmenevää MS-tautia sairastavat potilaat huomaavat oireidensa lisääntyvän, jolloin sairaus etenee seuraavaan, toissijaisesti eteneväksi MS-taudiksi kutsuttuun MS-taudin muotoon. Tässä muodossa potilaat huomaavat vammautuvansa yhä enemmän riippumatta siitä, esiintyykö heillä pahenemisvaiheita vai ei. Extavia voi vähentää pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä ja vakavuutta sekä hidastaa vammautumisen etenemistä.

Mihin Extaviaa käytetään

Extaviaa käytetään

- ▶ **potilailla, joilla esiintyy ensimmäistä kertaa oireita, jotka viittaavat MS-taudin kehittymisen suurentuneeseen riskiin.** Ennen hoidon aloittamista lääkärisi sulkee pois muut syyt, jotka mahdollisesti selittäisivät oireesi.
- ▶ **sellaisilla aaltomaisesti ilmenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, joilla kahden vuoden aikana on esiintynyt vähintään kaksi pahenemisvaihetta.**
- ▶ **toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy pahenemiskohtauksia eli sairaus on aktiivinen.**

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Extavia-valmistetta

Älä käytä Extavia-valmistetta

- **jos olet allerginen** luonnolliselle tai yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetulle beetainterferonille, ihmisalbumiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on tällä hetkellä vakava masennus tai itsemurha-ajatuksia tai molempia** (ks. kohdat ”Varoitukset ja varotoimet” ja kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohdat ”Varoitukset ja varotoimet”, ”Muut lääkevalmisteet ja Extavia” ja kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

- ▶ **Kerro lääkärillesi,** jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Extavia-valmistetta:

- **Jos sinulla on monoklonaalinen gammopatia.** Se on **elimistön puolustusjärjestelmän häiriö, jonka vuoksi veressä on poikkeavia valkuaisaineita.** Extavia-tyyppisiä lääkkeitä käytettäessä voi tulla pienten verisuonten (hiussuonten) toimintahäiriöitä (systeminen hiussuonivuoto-oireyhtymä). Se voi johtaa jopa hengenvaaralliseen sokkiin (romahdukseen).
- **Jos sinulla on ollut masennus tai olet masentunut tai jos sinulla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia.** Lääkäri seuraa tilaasi tarkasti hoidon aikana. Jos masennuksesi ja/tai itsemurha-ajatuksesi ovat vakavia, sinulle ei määrätä Extaviaa (ks. myös kohta ”Älä käytä Extaviaa”).
- **Jos sinulla on esiintynyt kouristuksia tai otat lääkkeitä epilepsian hoitoon** (epilepsialääkkeitä), lääkärisi seuraa tilaasi tarkasti hoidon aikana (ks. myös kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Extavia” ja kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- **Jos sinulla on vakavia munuaisvaivoja,** munuaistesi toimintaa tulisi seurata hoidon aikana.
- **Jos sinulla on ollut allerginen reaktio lateksille.** Esitetyt ruiskun karkisuojaus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaisia. Tästä syystä karkisuojaus saattaa sisältää luonnonkumia (lateksia).

Lääkärisi on oltava tietoinen myös seuraavista seikoista **käyttäessäsi Extaviaa**:

- **Jos sinulla ilmenee eri puolilla kehoa kutinaa, kasvojen ja/tai kielen turvotusta tai äkillisen hengästymisen kaltaisia oireita.** Nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita, jotka voivat olla hengenvaarallisia.
- **Jos tunnet olosi surullisemmaksi tai epätoivoisemmaksi kuin ennen hoidon aloittamista tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia.** Jos tulet masentuneeksi Extavia-hoidon aikana, saatat tarvita erityistä hoitoa, ja lääkäri seuraa tilaasi tarkasti hoidon aikana ja saattaa myös harkita hoidon lopettamista. Jos masennuksesi ja/tai itsemurha-ajatukset ovat vakavia, sinua ei hoideta Extavialla (ks. myös kohta ”Älä käytä Extaviaa”).
- **Jos huomaat epätavallisia mustelmia, runsasta verenvuotoa loukkaantumisen jälkeen tai saat helposti infektoita.** Nämä saattavat olla oireita verisolumäärän tai verihiutale määrän (verenhiyytymistä edistävät verihiutaleet) vähenemisestä veressäsi. Lääkärisi on seurattava tilaasi erityisen tarkasti.
- **Jos koet ruokahaluttomuutta, väsymystä, pahoinvointia, toistuvaa oksentelua, erityisesti yleistä kutinaa, ihon tai silmänvalkuaisen kellertymistä tai mustelmaherkkyyttä.** Nämä oireet saattavat viitata maksaongelmiin. Maksa-arvojen muutoksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa Extavia-hoitoa saavilla potilailla. Kuten muita beetainterferoni-valmisteita käyttävillä potilailla, myös Extavia-potilailla on raportoitu esiintyneen harvinaisena haittavaikutuksena vaikeita maksavaurioita, mukaan lukien maksan toiminnan pettäminen. Vakavimpia haittavaikutuksia raportoitiin potilailla, jotka ottivat muita lääkkeitä tai joilla oli maksaan vaikuttavia sairauksia (esim. alkoholin väärinkäyttö, vakava tulehdus).
- **Jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai alaraajojen, kuten nilkkojen tai säärien turvotusta, tai hengenahdistusta.** Tämä saattaa viitata sydänlihassairauteen (kardiomyopatiaan), jota on raportoitu esiintyneen Extavia-hoidon aikana.
- **Jos huomaat selkään säteilevää vatsakipua ja/tai oksennat tai sinulla on kuumetta.** Tämä saattaa viitata haimatulehdukseen (pankreatiitti), jota on raportoitu Extavian käytön yhteydessä. Siihen on usein liittynyt tiettyjen veren rasvojen (triglyseridien) määrän lisääntyminen.
 - ▶ **Lopeta Extavian käyttäminen ja kerro välittömästi lääkärillesi,** jos sinulla esiintyy jotakin näistä.

Muita Extavian käytön yhteydessä huomioitavia seikkoja:

- **Sinulle on tehtävä verikokeita** verenkuvan, veren kemiallisten arvojen ja maksaentsyymien määrän määrittämiseksi. Verikokeet suoritetaan **ennen Extavian käytön aloittamista, säännöllisesti Extavia-hoidon aloittamisen jälkeen ja määrääjain hoidon aikana**, vaikkei sinulla esiintyisikään erityisiä oireita. Nämä verikokeet suoritetaan MS-taudin seurannassa normaalisti tehtyjen kokeiden lisäksi.
- **Jos sinulla on sydänsairaus, saattavat hoidon aloittamisen jälkeen usein esiintyvät flunssan kaltaiset oireet aiheuttaa ongelmia.** Extaviaa on käytettävä varoen, ja lääkärisi tarkkailee tilaasi erityisesti Extavia-hoidon aloittamisen yhteydessä, jotta sydänsairautesi ei pahene. Itse Extavia ei vaikuta suoraan sydämeen.
- **Kilpirauhasen toimintakokeita suoritetaan** säännöllisesti tai jos lääkäri katsoo ne muuten tarpeellisiksi.
- **Koska Extavia sisältää ihmisalbumiinia, sen käyttöön liittyy virussairauksien tartunnan mahdollinen riski.** Myöskään Creutzfeldt-Jakobin taudin (CJD) tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois.
- **Extavia-hoidon aikana elimistösi saattaa tuottaa neutraloiviksi vasta-aineiksi kutsuttuja vasta-aineita**, jotka voivat reagoida Extavian kanssa. Ei tiedetä, heikentävätkö nämä neutralisoivat vasta-aineet hoidon tehoa. Neutraloivia vasta-aineita ei kehity kaikille potilaille. Tällä hetkellä ei ole mahdollista määrittää, mitkä potilaat kuuluvat tähän ryhmään.
- **Extavia-hoidon aikana voi ilmaantua munuaisvaivoja, jotka saattavat heikentää munuaistesi toimintaa. Munuaisten arpeutuminen (glomeruloskleroosi) on myös mahdollista.** Lääkärisi saattaa suorittaa kokeita tarkistaakseen munuaistesi toiminnan.
- **Hoidon aikana saattaa pienissä verisuomissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä.** Nämä verihiyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Extavian käytön lopettamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihiutaletason) ja munuaistesi toiminnan.
- **Hoidon aikana saattaa esiintyä ihon kalpeutta tai keltaisuutta, tai virtsasi saattaa värjäytyä tummaksi. Tähän voi mahdollisesti liittyä epätavallista huimausta, väsymystä tai hengenahdistusta.** Nämä voivat olla oireita veren punasolujen hajoamisesta. Näin saattaa tapahtua useiden viikkojen tai jopa useiden vuosien kuluttua Extavia-hoidon aloituksesta. Lääkärisi saattaa teettää verikokeita. Kerro lääkärillesi muista lääkkeistä, joita käytät samanaikaisesti Extavia-valmisteen kanssa.

Pistoskohdan reaktiot

Sinulla todennäköisesti esiintyy Extavia-hoidon aikana pistoskohdan reaktioita. Oireita ovat punoitus, turvotus, ihon värin muutokset, tulehdus, kipu ja yliherkkyys. Infektio pistoskohdan ympärillä ja ihon rikkoutumista ja kudosaivourioita (nekroosia) raportoidaan harvemmin. Pistoskohdan reaktioiden esiintyvyys vähenee yleensä ajan myötä.

Pistoskohdan ihon rikkoutuminen ja kudosaivuriot voivat johtaa arpimuodostukseen. Jos tämä on vakavaa, saattavat jotkut potilaat tarvita nekroosialueen kirurgista puhdistamista (kuolleen kudoksen ja vieraan aineksen poistamista), ihonsiirtoa on tarvittu harvemmin. Paraneminen saattaa kestää jopa 6 kuukautta.

Pistoskohdan reaktioriskin, kuten infektioiden tai kuolion minimoimiseksi sinun on:

- käytettävä steriiliä (aseptista) injektiotekniikkaa
- vaihdeltava pistosalueita jokaisen annoksen yhteydessä (ks. Liite ”Ohjeet Extavia-pistoksen ottamiseksi itse”).

Pistoskohdan reaktioita esiintyy yleensä harvemmin autoinjektoria käytettäessä sekä vaihdeltaessa pistoskohtaa. Saat lääkäriltäsi tai sairaanhoitajalta lisätietoja.

Jos pistoskohdan iho rikkoutuu ja sen lisäksi pistoskohta turpoaa tai siitä vuotaa nestettä

- ▶ **keskeytä Extavia-pistosten ottaminen** ja ota yhteyttä lääkäriisi.
- ▶ **Extavia-hoito voi jatkua, jos kipeytyneitä pistoskohtia (leesio) on vain yksi ja jos kudsvaurio (nekroosi) ei ole kovin laajamittainen.**
- ▶ **Jos sinulla on useita kipeytyneitä pistoskohtia** (useita leesioita), Extavia-hoito on keskeytettävä, kunnes iho on parantunut.

Lääkärin on tarkistettava injektiotekniikkasi säännöllisesti, erityisesti jos pistoskohdan reaktioita on ilmennyt.

Lapset ja nuoret

Lapsilla tai nuorilla ei ole suoritettu virallisia kliinisiä tutkimuksia.

12-17-vuotiaista nuorista on kuitenkin käytettävissä joitakin tietoja, jotka viittaavat siihen, että Extavian turvallisuusprofiili tässä ikäryhmässä on aikuisilla todetun kaltainen. Extaviaa ei tule käyttää alle 12-vuotiailla lapsilla, sillä käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Extavia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia, joissa olisi selvitetty Extavian vaikutusta muihin lääkkeisiin tai niiden vaikutusta Extaviaan, ei ole suoritettu.

Extaviaa ei saisi käyttää muiden immunomodulaattoreiden (elimistön puolustusjärjestelmän toimintaa muokkaavat lääkkeet) kuin kortikosteroidien tai ACTH:n (tulehdusta vähentäviä lääkkeitä) kanssa.

Extaviaa on käytettävä varoen seuraavien lääkkeiden kanssa:

- **lääkkeet, joiden poistoon elimistöstä tarvitaan tiettyä maksaentsyymijärjestelmää** (sytokromi P450 -järjestelmä), kuten esimerkiksi epilepsialäkkeet (esim. fenytoiini).
- **verisolujen tuotantoon vaikuttavat lääkkeet.**

Extavia ruuan ja juoman kanssa

Extavia ruiskutetaan ihon alle, joten syömisellä tai juomisella ei oleteta olevan mitään vaikutusta Extavian vaikutuksen kannalta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Vastaasyntyneisiin tai imeväisiin ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia. Extaviaa voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Extavia saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia keskushermoston toiminnalle (ks. Kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos olet erityisen altis tällaisille vaikutuksille, tämä saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita.

Extavia sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Extavia-valmistetta käytetään

Extavia-hoito tulee aloittaa multipeliskleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on joka toinen päivä (kerran kahden päivän välein) 1,0 ml käyttövalmista Extavia-injektionestettä (ks. liite ”Ohjeet Extavia-pistoksen ottamiseksi itse”) ruiskutetaan ihon alle (subkutaanisti). Tämä määrä vastaa 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) beeta-1b-interferonia.

Hoito aloitetaan tavallisesti pienellä 0,25 ml:n (62,5 mikrogramman) annoksella. Annostasi lisätään vähitellen täyteen 1,0 ml:n (250 mikrogramman) annokseen. Annosta tulee lisätä joka neljännellä pistokerralla neljässä vaiheessa (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Lääkärisi päättää kanssasi hoidon alussa kokemiesi haittavaikutusten mukaan, muutetaanko annosvälejä.

Pistoksen valmistelu

Ennen pistämistä Extavia-injektioneste valmistetaan liuottamalla injektioapullossa oleva Extavia-kuiva-aine esitätetyn ruiskun sisältämällä liuotinnesteellä, jota on 1,2 ml. Tämän tekee hoitava lääkäri tai sairaanhoitaja, tai voit tehdä sen myös itse sitten, kun olet harjoitellut huolellisesti.

Tämän pakkausselosteen kääntöpuolella olevassa liitteessä **neuvotaan yksityiskohtaisesti, miten Extavia ruiskutetaan ihon alle.** Ohjeissa selostetaan myös, miten Extavia-injektioneste valmistetaan pistämistä varten.

Pistoskohtaa täytyy vaihtaa säännöllisesti. Katso kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet” ja noudata tämän pakkausselosteen kääntöpuolen kohdassa ”Pistoskohtien vuorottelu” annettuja ohjeita.

Hoidon kesto

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan Extavia-hoitoa tulisi jatkaa. **Hoitava lääkäri päättää hoidon pituuden yhdessä sinun kanssasi.**

Jos käytät enemmän Extavia-valmistetta kuin sinun pitäisi

MS-taudin hoitoon suositellun Extavia-annoksen moninkertainenkaan antaminen ei ole aiheuttanut hengenvaaraa.

- **Ota yhteyttä lääkäriisi,** jos pistit liian paljon Extaviaa tai pistit sitä liian usein.

Jos unohdat käyttää Extavia-valmistetta

Jos unohdat ottaa pistoksen oikeaan aikaan, sinun on otettava se heti kun muistat ja sitten seuraava pistos 48 tuntia sen jälkeen.

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Extavia-valmisteen käytön

Jos lopetat tai haluat lopettaa hoidon, keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Extavian käytön lopettamisen ei tiedetä aiheuttaneen äkillisiä vieroitusoireita.

- Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Extavia voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

► Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi ja keskeytä Extavian käyttö:

- jos sinulle tulee eri puolilla kehoa ilmenevän kutinan, kasvojen ja/tai kielen turvotuksen tai äkillisen hengästymisen kaltaisia oireita.
- jos tunnet olosi huomattavasti surullisemmaksi tai epätoivoisemmaksi kuin ennen hoidon aloittamista tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia.
- jos huomaat epätavallisia mustelmia, runsasta verenvuotoa loukkaantumisen jälkeen tai saat helposti infektioita.
- jos sinulla esiintyy oireita kuten ruokahaluttomuus, väsymys, pahoinvointi, toistuva oksentelu, erityisesti yleinen kutina, ihon tai silmänvalkuaisen kellertyminen tai mustelmaherkkyys.
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai alaraajojen, kuten nilkkojen tai säärien turvotusta, tai sinulla on hengenahdistusta.
- jos huomaat selkään säteilevää vatsakipua ja/tai oksennat tai sinulla on kuumetta.

► Kerro välittömästi lääkärillesi:

- jos saat jonkin seuraavista oireista tai kaikki nämä oireet: vaahtoava virtsa, uupumus, turvotus etenkin nilkoissa ja silmäluomissa, pään nousu, sillä nämä oireet voivat olla merkkejä mahdollisesta munuaisongelmasta.

Hoidon alussa haittavaikutukset ovat yleisiä, mutta yleensä ne vähenevät hoidon jatkuessa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten kuume, vilunväristykset, nivelkiput, sairauden tunne, hikoilu, päänsärky tai lihassärky. Näitä oireita voidaan vähentää parasetamolilla tai tulehduskipulääkkeillä, kuten ibuprofeenilla.
- **Pistoskohdan reaktiot**. Oireita voivat olla punoitus, turvotus, ihon värin muutokset, tulehdus, infektio, kipu, yliherkkyys, kudosaurio (nekroosi). Katso kohdasta 2 ”Varoitukset ja varotoimet” lisätietoja siitä, miten pistoskohdan reaktioiden yhteydessä tulee toimia. Reaktioita voidaan vähentää autoinjektoria käyttämällä sekä vaihdeltaessa pistoskohtaa. Kysy lääkäriltäsi, apteekin henkilökunnalta tai sairaanhoitajalta lisätietoja.

Annoksen asteittainen lisääminen hoidon alussa on suositeltavaa haittavaikutusriskin pientämiseksi (ks. kohta 3 ”Miten Extaviaa käytetään”).

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu raportteihin Extaviaa koskevista kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilla olevan tuotteen raportoiduista haittavaikutuksista.

► **Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä):**

- veren valkosolujen väheneminen,
- päänsärky,
- unihäiriö (unettomuus),
- vatsakipu,
- tietyn maksaentsyymien (alaniiniaminotransferaasin eli ALAT) määrän nousu (todetaan verikokeissa),
- ihottuma,
- ihosairaus,
- lihaskivut (myalgia),
- lihasjäykkyys (hypertonia),
- nivelkipu (artralgia),
- tihentynyt virtsaamistarve,
- reaktiot pistoskohdassa (kuten punoitus, turvotus, ihon värin muutos, tulehdus, kipu, infektio, allerginen reaktio (yliherkkyys)),
- flunssan kaltaiset oireet, kipu, kuume, vilunväristykset, nesteen kerääntyminen käsivarsiin tai jalkoihin (perifeerinen ödeema), voimien heikkous tai heikkeneminen (astenia).

► **Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):**

- turvonneet imusolmukkeet (lymfadenopatia),
- veren punasolujen määrä voi vähentyä (anemia),
- kilpirauhasen toimintahäiriö (se voi tuottaa liian vähän hormonia) (hypotyreoosi),
- painonnousu tai -lasku,
- sekavuus,
- epänormaalin nopea sydämensyke (takykardia),
- kohonnut verenpaine (hypertensio),
- tietyn maksaentsyymien (aspartaattiaminotransferaasin eli ASAT) määrän nousu (todetaan verikokeissa),
- hengästymisen (dyspnea),
- maksan tuottaman punertavan keltaisen pigmentin (bilirubiini) määrä veressä saattaa lisääntyä (todetaan verikokeissa),
- ihosta tai limakalvosta koholla olevat turvonneet ja tavallisesti kutiavat läiskät (urtikaria),
- kutina (pruritus),
- hiusten lähtö (alopecia),
- kuukautishäiriöt (menorrhagia),
- runsas kohtuverenvuoto (välivuodot) erityisesti kuukautisten välillä,
- impotenssi,
- ihon rikkoutuminen ja kudosaaurio (kuolio) pistoskohdassa (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”),
- rintakipu,
- pahoinvointi.

► **Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):**

- verihiutaleiden (jotka auttavat verta hyytymään) määrä voi vähentyä (trombosytopenia),
- tiettyjen veren rasvojen (triglyseridit) määrä veressä saattaa lisääntyä (todetaan verikokeissa), ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”,
- itsemurhayritykset,
- mielialan vaihtelut,
- kouristukset,
- tietyn maksan tuottaman entsyymin (gamma-GT) määrä veressä saattaa lisääntyä (todetaan verikokeissa),
- maksatulehdus (hepatiitti),
- ihon värin muutos,
- munuaisvaivat, kuten arpeutuminen (glomeruloskleroosi), jotka voivat heikentää munuaisten toimintaa.

► **Harvinainen (saattaa esiintyä yhdellä käyttäjällä tuhannesta):**

- pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiin (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, heitehuimaus tai pyöräytykset. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaisten toiminnassa.
- vakavat allergiset (anafylaktiset) reaktiot,
- kilpirauhasen toimintahäiriö, se voi tuottaa liikaa hormonia (hypertyreoosi),
- vaikea ruokahaluttomuus, joka johtaa painon laskuun (anoreksia),
- sydänlihassairaus (kardiomyopatia),
- äkillinen hengenahdistus (bronkospasmi),
- haimatulehdus (pankreatiitti), ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”,
- maksan toimintahäiriö (maksavaurio [mukaan lukien hepatiitti], maksan vajaatoiminta).

► **Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):**

- veren punasolujen hajoaminen (hemolyytinen anemia),
- pienten verisuonien (kapillaarien eli hiussuonien) toimintahäiriöitä voi kehittyä Extavian kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä (systeminen hiussuonivuoto-oireyhtymä),
- masentuneisuus, ahdistuneisuus,
- huimaus,
- epäsäännöllinen, nopea sydämen lyönti tai tykytys (palpitaatio),
- verisuonien laajenemisesta (vasodilataatio) johtuva punoitus ja/tai kasvojen punoitus,
- keuhkojen verisuonten voimakas kaventuminen, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa (keuhkoverenpainetauti). Keuhkoverenpainetauti on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Extavia-hoidon aloittamisen jälkeen.
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- ripuli,
- ihottuma, kasvojen ihon punoitus, nivelkipu, kuume, heikotus ja muut lääkkeen aiheuttamat oireet (lääkkeen aiheuttama punahukka),
- kuukautishäiriöt,
- hikoilu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Extavia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Käytä Extavia-injektioneste välittömästi liuottamisen jälkeen. Jos se ei kuitenkaan ole mahdollista, käyttövalmis liuos säilyy käyttökelpoisena 3 tuntia jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä hiukkasia tai sen väri on muuttunut.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Extavia sisältää

- Vaikuttava aine on beeta-1b-interferoni. Yksi injektiopullo sisältää 300 mikrogrammaa (9,6 milj. IU) beeta-1b-interferonia. 1 millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 250 mikrogrammaa (8,0 milj. IU) beeta-1b-interferonia.
- Muut aineet ovat
 - kuiva-aineessa: mannitoli ja ihmisalbumiini
 - liuotimessa: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Esitäytetyn ruiskun kärkisuojuus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaisia. Tästä syystä kärkisuojuus saattaa sisältää luonnonkumia (lateksia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Extavia on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine on väriltään valkoista tai kellanvalkoista.

Extavia-injektiokuiva-aine on pakattu 3 ml:n injektiopulloon.

Liuotin on kirkas/väritön liuos.

Liuotin Extavian liuottamiseen on pakattu 2,25 ml:n esitäytettyyn ruiskuun, joka sisältää 1,2 ml natriumkloridi-injektionestettä 5,4 mg/ml (0,54 % w/v).

Extavia-pakkaus sisältää:

- 5 injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 5 esitäytettyä liuotinruiskua
- 14 injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 14 esitäytettyä liuotinruiskua
- 15 injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 15 esitäytettyä liuotinruiskua
- 14 injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 15 esitäytettyä liuotinruiskua
- Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 (3x14) injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 42 (3x14) esitäytettyä liuotinruiskua.
- Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 45 (3x15) injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 45 (3x15) esitäytettyä liuotinruiskua.
- Kolmen kuukauden tarvetta vastaava kerrannaispakkaus, jossa 42 (3x14) injektiopulloa, jotka sisältävät beeta-1b-interferonia, ja 45 (3x15) esitäytettyä liuotinruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Liite: OHJEET EXTAVIA-PISTOKSEN OTTAMISEKSI ITSE

Seuraavissa ohjeissa ja kuvissa kerrotaan, miten Extavia-injektioneste valmistetaan ja miten voit itse pistää Extavia-pistoksen. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä kohta kohdalta. Hoitava lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo ja auttaa sinua oppimaan toimenpiteen. Älä yritä pistää itse, ennen kuin tiedät, miten injektioneste valmistetaan ja osaat pistämistekniikan.

OSA I: VAIHEKOHTAISET OHJEET

Tämä ohje koostuu seuraavista eri vaiheista:

- A) Yleiset ohjeet**
- B) Pistoksen esivalmistelut**
- C) Injektionesteen valmistamisvaiheet ja ruiskuun vetäminen**
- D) Pistoksen pistäminen manuaalisesti (pistoksen pistämiseksi ExtaviPro 30G -autoinjektorin avulla, ks. autoinjektorin mukana tulevat käyttöohjeet)**

A) Yleiset ohjeet

- **Näin pääset hyvään alkuun!**

Tulet huomaamaan, että hoidostasi tulee muutamassa viikossa luonnollinen osa tavallisia rutiinejasi. Kun aloitat, seuraavista vinkeistä voi olla sinulle hyötyä:

- Säilytä Extaviaa ja muita tarvikkeita poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta ja sopivassa paikassa, josta ne on aina helppo löytää.
Lisätietoja säilytysolosuhteista, ks. pakkausselosteen kohta 5 ”Extavian säilyttäminen”.
- Pyri ottamaan pistos joka päivä samaan kellonaikaan. Siten pistoksen ottamisaika on helpompi muistaa ja pistämiseen on helpompi varata rauhallinen aika, jolloin sinua ei häiritä.
Lisätietoja Extavian käytöstä on pakkausselosteen kohdassa 3 ”Miten Extaviaa käytetään”.
- Valmista annos vasta sitten, kun olet valmis pistokseen. Pistos on otettava heti Extavia-injektion valmistamisen jälkeen (jos tätä lääkettä ei käytetä välittömästi, katso säilytysohjeet pakkausselosteen kohdasta 5 ”Extavian säilyttäminen”).

- **Tärkeitä vinkkejä muistettavaksi**

- Toimi johdonmukaisesti – käytä tätä lääkettä pakkausselosteen kohdassa 3 ”Miten Extaviaa käytetään” kuvatulla tavalla. Tarkista annoksesi aina kahdesti.
- Pidä ruiskut ja ruiskujen jätessäiliö aina poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta. Laita tarvikkeet lukittuun paikkaan, mikäli mahdollista.
- Älä koskaan käytä ruiskuja tai neuloja uudelleen.
- Käytä aina tässä ohjeessa kuvattua steriiliä (aseptista) tekniikkaa.
- Pane ruiskut aina asianmukaiseen jätessäiliöön.

B) Pistoksen esivalmistelut

• Pistoskohdan valinta

Valitse pistoskohta ennen injektiooliuksen valmistamista. Pistä tämä lääke ihon ja lihaksen väliseen rasvakerrokseen (ts. subkutaanisesti noin 8-12 mm ihon alle). Paras pistoskohta on löysä ja pehmeä kudosis, joka ei sijaitse nivelten, hermojen tai luiden läheisyydessä. Hyviä pistoskohtia on esimerkiksi vatsassa, käsivarsissa, reisissä tai pakarissa.

Tärkeää:

Esitötetyn ruiskun karkisuojaus sisältää luonnonkumin (lateksin) johdannaista. Tästä syystä karkisuojaus saattaa sisältää luonnonkumia (lateksia). Jos olet allerginen lateksille, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Extavia-valmistetta.

Älä ruiskuta lääkettä kohtaan, jossa on kohoama, paukama, kiinteä kyhmy tai jossa tuntuu kipua. Älä käytä aluetta, jossa iholla on värimuutoksia, painauma, arpimuodostusta tai jossa iho on rikki. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle näistä tai muista epätavallisista havainnoista.

Valitse jokaiselle pistokselle uusi pistoskohta. Jos sinun on vaikea ylettyä johonkin pistoskohtaan, voit pyytää perheenjäsentä tai ystävää auttamaan sinua. Liitteen (ks. osa II ”Pistoskohtien vuorottelu”) lopussa olevassa kaaviossa kuvattua pistosjärjestelmää käyttäen palaat ensimmäisenä käytetylle alueelle 8 pistoksen (16 vuorokauden) jälkeen. Pistospaikkojen vaihtelu antaa pistoskohdalle aikaa palautua ennen seuraavaa pistosta.

Lisäohjeita pistoskohdan valitsemiseen on tämän liitteen lopussa olevassa pistoskohdan vuorotteluajataulussa. Liitteessä on myös esimerkki pistoskalenterista (ks. liite osa III). Pystyt sen avulla seuraamaan, milloin olet käyttänyt mitään pistoskohtaa.

• Pistos

Tarvitset lääkevalmisteen:

- 1 Extavia-injektiopullo (injektiokuiva-aine, liuosta varten)
- 1 esitötetty ruisku, joka sisältää Extavia-injektionesteen valmistamiseen tarvittavan liuottimen (natriumkloridiliuos)

Injektionesteen valmistamiseksi ja pistoksen antamiseksi tarvitset ExtaviPro 30G -välinesarjan (toimitetaan erikseen), joka sisältää seuraavat välineet ja niiden käyttöohjeet:

- injektiopullon liittimet lääkkeen käyttöön valmistamista varten
- 30 gaugen injektioneulat lääkkeen pistämistä varten
- alkoholiin kostutettuja puhdistuslappuja.

Tarvitset myös jättesäiliön käytetyille ruiskuille ja neuloille.

Tämän lääkkeen annosteluun tarkoitettua välinesarjan 30 gaugen injektioneuloja voidaan käyttää injektioitaessa joko manuaalisesti **TAI** ExtaviPro 30G -autoinjektorilla.

Käytä ihon desinfiointiin asianmukaista apteekkihenkilökunnan suosittelemaa desinfiointiainetta.

C) Injektionesteen valmistamisvaiheet ja ruiskuun vetäminen



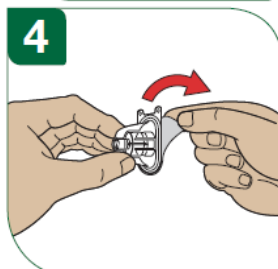
1 - Pese kätesi ensin perusteellisesti saippualla ja vedellä.



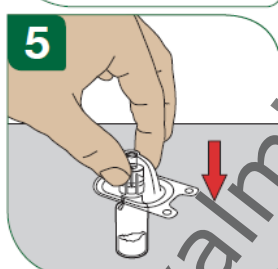
2 - Poista Extavia-injektiopullon repäisysuojuskorkki nykäisemällä se pois paikaltaan. Käytä injektiopullon avaamiseen kynnen sijaan peukaloa, sillä kyntesi saattaa katketa pulloa avatessa. Aseta injektiopullo pöydälle.



3 - Pyyhi yhdensuuntaisella pyyhkäisyllä injektiopullon suu alkoholilla kostutetulla puhdistuslapulla. Jätä puhdistuslappu pullon suulle.



4 - Repäise auki ja poista injektiopullon liittimen pakkauksen kansi. **Älä ota injektiopullon liittintä pakkauksesta.**



5 - Poista puhdistuslappu injektiopullon suulta. Käytä pakkausta tarttuaksesi injektiopullon liittimeen. Kiinnitä se injektiopulloon painamalla sitä alaspäin, kunnes liitin painuu injektiopullon suuhun ja lukittuu sen ympärille.

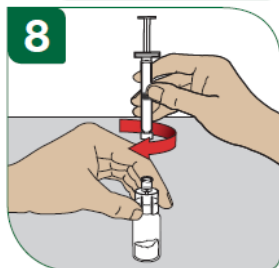


6 - Pidä tiukasti kiinni pakkauksen reunoista ja poista ja hävitä se. **Varmista samalla, että injektiopullon liitin pysyy kiinnittyneenä injektiopulloon.**

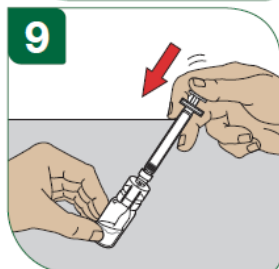


7 - Ota liuotinnestettä sisältävä esitäytetty ruisku pois pakkauksesta. Taita irti ja hävitä ruiskun kärki.

Huom: - Älä koske ruiskun paljaaseen kärkeen. Älä paina mäntää.



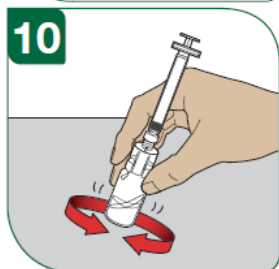
8 - Pidä tiukasti kiinni injektiopullosta ja liittimestä ja kiinnitä ruisku kiertämällä se kokonaan injektiopullon liittimeen. Ruisku ja injektiopullo on nyt liitetty kiinni toisiinsa.



9 - Pidä yhteenliitettyä ruiskua ja injektiopulloa hieman kallellaan. Paina ruiskun mäntä hitaasti alas siten, että neste valuu kylkeä pitkin alas injektiopulloon.

Ruiskuta **koko** liuotinneste injektiopulloon.

Huom: Älä ravista injektiopulloa, koska silloin saattaa muodostua liikaa vaahtoa.



10 - Tartu pulloon peukalolla ja sormilla. Pyörittele yhteenliitettyä ruiskua ja injektiopulloa varovaisesti, kunnes injektiokuiva-aine on liuennut kokonaan nesteeseen.

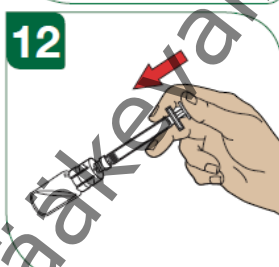
Huom: Älä ravista injektiopulloa.



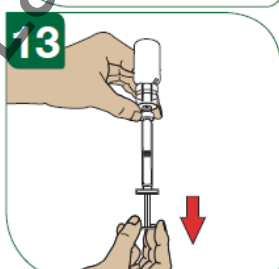
11 - Katso liuosta tarkkaan. Sen tulee olla kirkas ja siinä ei saa olla hiukkasia.

Huom: Mikäli liuoksessa on hiukkasia tai se on värjäytynyt, heitä se pois ja aloita alusta pakkauksessa olevalla uudella ruiskulla ja injektiopullolla.

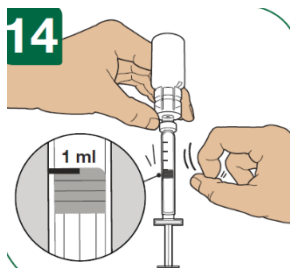
Jos nesteessä on liikaa vaahtoa (mikä voi olla mahdollista, jos injektiopulloa on ravistettu tai pyöritetty liian voimakkaasti), anna injektiopullon olla rauhassa, kunnes vaahto asettuu.



12 - Mäntä on saattanut liikkua, joten varmista, että se pysyy täysin alas painettuna ennen kuin siirryt seuraavaan vaiheeseen.

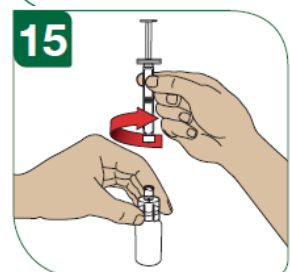


13 - Käännä ruisku ja injektiopullo niin, että injektiopullo on ylhäällä. Vedä kaikki liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti.



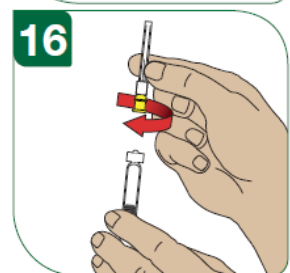
14 - Poista kaikki mahdolliset ilmakuplat naputtamalla ruiskua varovasti. Työnnä mäntä **1 ml:n** merkkiin (tai lääkärin sinulle määräämään tilavuuteen) saakka.

Huom: Mäntää pitää ehkä liikuttaa edestakaisin muutaman kerran, jotta varmistetaan, että ruiskuun ei jää yhtään ilmakuplia ja että siinä on 1 ml liuosta.



15 - Kierrä ruisku irti, niin että injektiopullon liitin jää injektiopulloon.

Pane injektiopullo ja jäljelle jäänyt käyttämätön liuos jätesäiliöön.



16 - Ota injektioneula pakkauksestaan ja kierrä se tiukasti kiinni ruiskun kärkeen.



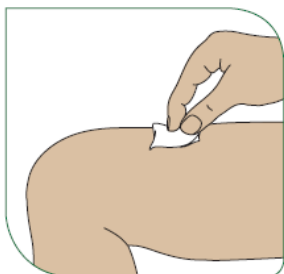
17 - Jätä neulan korkki paikoilleen. Olet nyt valmis pistämään manuaalisesti pistoksen itsellesi tai käyttämään ExtaviPro 30G -autoinjektoria Extavia-valmisteen antamiseen.

Injektionesteen säilyttäminen valmistamisen jälkeen

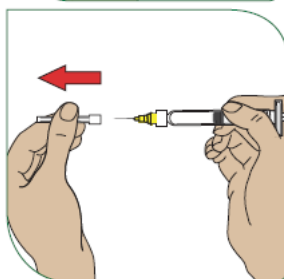
Jos et jostain syystä voi pistää Extavia-pistosta heti, voit säilyttää käyttövalmista liuosta jääkaapissa kolme tuntia ennen käyttöä. Liuos ei saa jäätymä ja se on käytettävä kolmen tunnin kuluessa. **Jos et käytä liuosta kolmen tunnin kuluessa, hävitä se ja valmista uusi injektio.** Lämmitä ruiskua tai injektiopulloa käsissäsi ennen pistämistä kivun välttämiseksi.

D) Pistoksen pistäminen manuaalisesti (pistoksen pistämiseksi ExtaviPro 30G -autoinjektorin avulla, ks. autoinjektorin mukana tulevat käyttöohjeet)

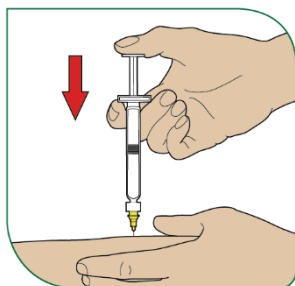
1 - Valitse pistoskohta (ks. kohta ”Pistoskohdan valinta” ja selosteen loppuosassa olevat kaaviot) ja merkitse se pistoskalenteriin.



2 - Pyyhi pistoskohdan iho alkoholiin kostutetulla puhdistuslapulla ja anna sen kuivua. Hävitä puhdistuslappu.



3 - Irrota neulan suojus vetämällä, ei kiertämällä.



4 – Jos mahdollista, purista desinfioidun pistoskohdan iho hellävaroin poimulle (jolloin se nousee jonkin verran koholle).

5 - Pidä ruisku kiinni kynän tai tikan tavoin ja työnnä injektioneula ihoon nopealla ja varmalla liikkeellä 90 asteen kulmassa.

6 - Ruiskuta lääke ihon alle (painamalla ruiskun mäntä hitaasti ja tasaisesti alas kunnes ruiskun säiliö tyhjenee täysin).

7 - Pane käytetty ruisku jätesäiliöön.

OSA II: PISTOSKOHTIEN VUOROTTELU

Valitse aina uusi kohta jokaiselle pistokselle, sillä pistospaikkojen vaihtelu antaa alueelle aikaa palautua sekä estää tulehduksia. Ohjeita sopivan pistospaikan valintaan on tämän liitteen ensimmäisessä osassa. On hyvä valita pistoskohta jo ennen injektionesteen valmistamista. Oheisessa kaaviossa esitetty pistoskalenteri auttaa sinua vuorottelemaan kohtia riittävästi. Esimerkiksi, jos annat ensimmäisen pistoksen vatsan alueen oikealle puolelle, valitse vasen puoli seuraavaa pistosta varten, siirry sitten oikeaan reiteen kolmatta pistosta varten, ja niin edelleen kaaviota seuraten, kunnes mahdollisimman monia sopivia ruumiinosia on käytetty. Pidä kirjaa pistoskohdista ja -ajoista merkitsemällä ne esimerkiksi pistoskalenteriin.

Kuvattua pistosjärjestelmää käyttäen palaat ensimmäisenä käytetylle alueelle (esimerkissä vatsan alueen oikealle puolelle) 8 pistoksen (16 vuorokauden) jälkeen. Tätä kutsutaan vuorottelujaksoksi. Esimerkkiaikataulussamme jokainen alue on jaettu kuuteen pistoskohtaan (jolloin saadaan yhteensä 48 pistoskohtaa): vastaavan alueen vasempaan ja oikeaan osaan sekä ylä-, keski- ja alaosaan. Kun palaat tietylle alueelle yhden vuorottelujakson jälkeen, valitse pistoskohta, joka on mahdollisimman kaukana ensimmäisestä pistoskohdasta. Jos alue kipeytyy, keskustele hoitavan lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa uusien pistoskohtien käyttämisestä.

Vuorotteluajataulu:

Pistoskohtien vuorottelun helpottamiseksi suosittelemme pistoskohdan ja -ajan merkitsemistä muistiin. Voit käyttää seuraavaa vuorotteluajataulua.

Käy kaikki vuorottelujaksot vuorotellen läpi. Kussakin jaksossa on 8 pistosta (16 vuorokautta), jotka annetaan alkaen alueelta 1 ja päättyen alueelle 8. Noudattamalla tätä järjestystä jokaisella alueella on aikaa palautua ennen seuraavaa pistosta.

Vuorottelujakso 1:	Kunkin alueen ylävasen osa
Vuorottelujakso 2:	Kunkin alueen alaoikea osa
Vuorottelujakso 3:	Kunkin alueen keskivasen osa
Vuorottelujakso 4:	Kunkin alueen yläoikea osa
Vuorottelujakso 5:	Kunkin alueen alavasen osa
Vuorottelujakso 6:	Kunkin alueen keskioikea osa

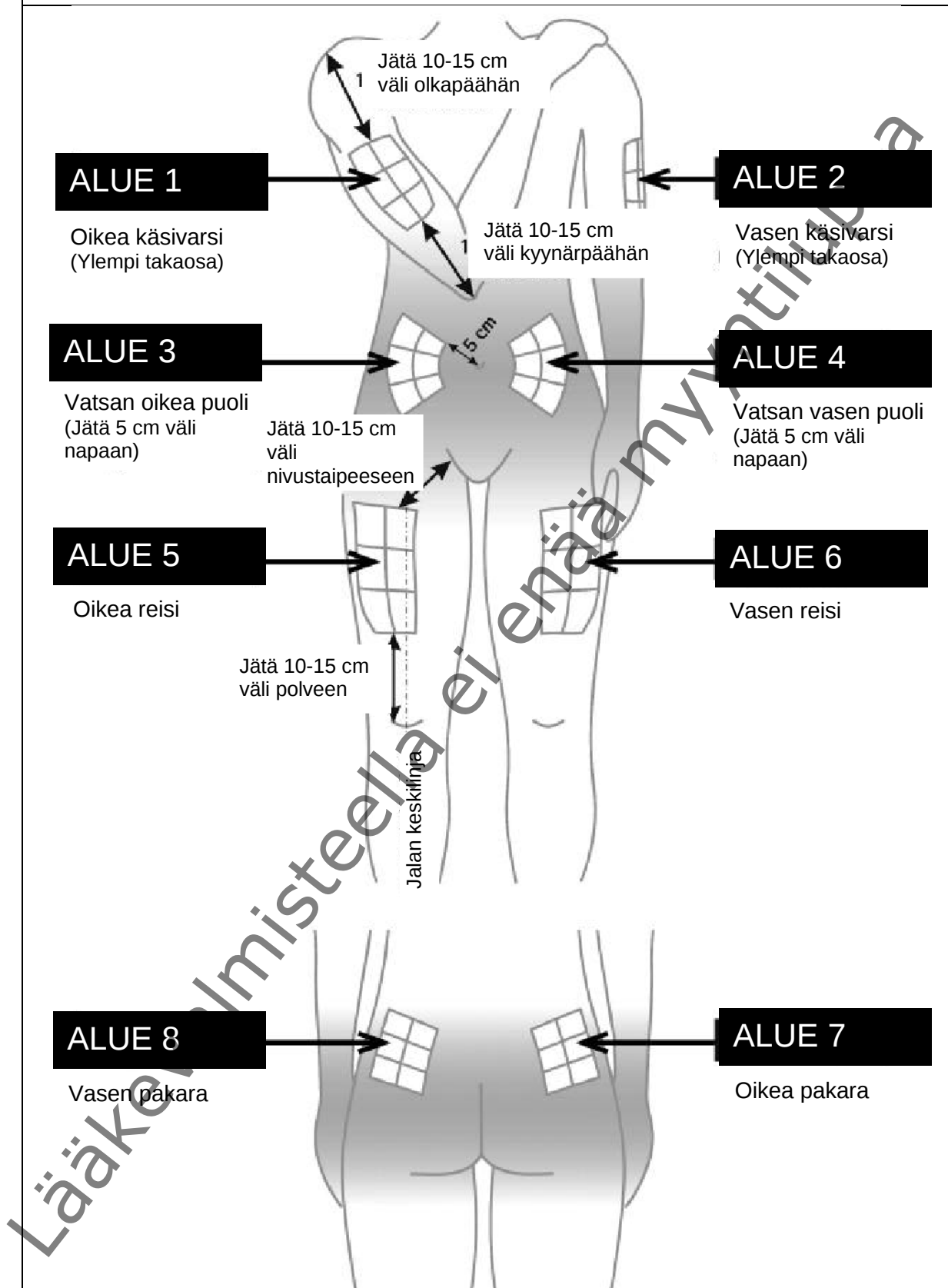
OSA III: EXTAVIA-pistoskalenteri

Ohjeet pistoskohtien ja -aikojen kirjaamiseksi

- Aloita ensimmäisellä pistoksellasi (tai viimeisellä pistoksella, jos et ole uusi Extavia-käyttäjä).
- Valitse pistoskohta. Jos olet jo aiemmin käyttänyt Extaviaa, aloita alueesta, jota et ole käyttänyt viime vuorottelujaksossa (ts. viimeiseen 16 vuorokauteen).
- Kun olet pistänyt pistoksen, merkitse pistospaikka ja -aika pistoskalenterin taulukkoon (ks. esimerkki: Pistoskohtien ja -aikojen seuranta).

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

VUOROTTELUAIKATAULU:



ESIMERKKI PISTOSKALENTERISTA:

Pistoskohtien ja -aikojen kirjaaminen

Oikea käsivarsi

04/12	
	20/12

Vatsan oikea puoli

08/12	

Oikea reisi

12/12	

Jätä 10-15 cm väli
nivustaipeseen

Jätä 10-15 cm
väli polveen

Jalan keskilinja

Vasen pakara

18/12	

Vasen käsivarsi

06/12	

Vatsan vasen puoli

10/12	

Vasen reisi

14/12	

Oikea pakara

16/12	