

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Extavia 250 mikrograma/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Extavia sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) rekombinantnog interferona beta-1b po bočici\*.

Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) rekombinantnog interferona beta-1b.

\* proizveden genetičkim inženjerstvom iz soja bakterije *Escherichia coli*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak - bijele do bjelkaste boje.

Otapalo - bistra/bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Extavia je indicirana za liječenje:

- Bolesnika s pojedinačnim procesom demijelinizacije i aktivnim upalnim procesom ako je on dovoljno težak da opravda liječenje intravenskim kortikosteroidima, ako su alternativne dijagnoze isključene te ako je utvrđeno da bolesnik ima veliki rizik od razvoja klinički jasne multiple skleroze (vidjeti dio 5.1).
- Bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom koji su doživjeli dva ili više relapsa unutar posljednje dvije godine.
- Bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom s aktivnom bolešću što se dokazuje relapsima.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Extavia treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju bolesti.

#### Doziranje

##### Odrasle osobe i adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Preporučena doza lijeka Extavia je 250 mikrograma (8,0 milijuna IU), sadržanih u 1 ml pripremljene otopine (vidjeti dio 6.6), koja se supkutano injicira svaki drugi dan.

Na početku liječenja se općenito preporučuje titriranje doze.

Bolesnici trebaju početi s dozom od 62,5 mikrograma (0,25 ml) supkutano svaki drugi dan, te polako povećavati dozu do 250 mikrograma (1,0 ml) svaki drugi dan (vidjeti Tablicu A). Razdoblje titracije može se prilagoditi ako dođe do bilo kakve značajne nuspojave. Za postizanje primjerene djelotvornosti treba doći do doze od 250 mikrograma (1,0 ml) svaki drugi dan.

**Tablica A Raspored titriranja doze\***

Dan liječenja	Doza	Volumen
1, 3, 5	62,5 mikrograma	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrograma	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrograma	0,75 ml
≥19	250 mikrograma	1,0 ml

\* Razdoblje titracije može se prilagoditi ako dođe do bilo kakve značajne nuspojave.

Nije još poznato koja je optimalna doza.

Trenutačno nije poznato koliko bi se dugo bolesnici trebali liječiti. Postoje podaci dobiveni praćenjem bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kontroliranim kliničkim uvjetima u razdoblju do 5 godina te bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom do 3 godine. Za relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu dokazana je djelotvornost liječenja u prve dvije godine. Dostupni podaci za dodatne tri godine u skladu su s održanom djelotvornošću liječenja lijekom Extavia tijekom cijelog vremenskog razdoblja.

U bolesnika s jednokratnim kliničkim događajem koji upućuje na multiplu sklerozu dokazana je djelotvornost tijekom razdoblja od tri godine.

Liječenje se ne preporučuje u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, koji su doživjeli manje od 2 relapsa u prethodne 2 godine, ili u bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom, koji nisu imali aktivnu bolest u prethodne 2 godine.

Ako u bolesnika nema odgovora, primjerice ako dođe do ravnomjerne progresije na Proširenoj ljestvici onesposobljenosti (eng. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) tijekom 6 mjeseci ili je potrebno liječenje s najmanje 3 ciklusa adrenokortikotropnog hormona (ACTH) ili kortikosteroida tijekom jednogodišnjeg razdoblja, usprkos terapiji lijekom Extavia, liječenje lijekom Extavia treba prekinuti.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja ili ispitivanja farmakokinetike u djece ili adolescenata. Međutim, ograničeni objavljeni podaci upućuju na to da je sigurnosni profil u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina koji primaju lijek Extavia 8,0 milijuna IU supkutano svaki drugi dan sličan onome u odraslih. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Extavia u djece mlađe od 12 godina te se stoga Extavia u toj populaciji ne smije primjenjivati.

#### Način primjene

Rekonstituiranu otopinu treba injicirati supkutano svaki drugi dan.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ljudski albumin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili mislima o samoubojstvu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Poremećaji imunološkog sustava

Primjena citokina u bolesnika s postojećom monoklonalnom gamapatijom povezuje se s razvojem sindroma povećane propustljivosti sistemskih kapilara uz simptome nalik šoku i sa smrtnim ishodom.

### Poremećaji probavnog sustava

Uz primjenu lijeka Extavia zabilježeni su slučajevi pankreatitisa, često povezanog s hipertrigliceridemijom.

### Poremećaji živčanog sustava

Lijek Extavia treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s prethodnim ili trenutnim depresivnim poremećajima, posebice u onih s prethodnim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideje javljaju s povećanom učestalošću u populaciji s multiplom sklerozom te su povezane s uporabom interferona. Bolesnike koji se liječe lijekom Extavia treba savjetovati da odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne ideje svom liječniku. Bolesnike koji pokazuju znakove depresije treba pomno nadzirati tijekom terapije lijekom Extavia te liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Extavia (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.8).

Lijek Extavia je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s epileptičkim napadajima u anamnezi, u bolesnika koji se liječe antiepilepticima, te osobito u bolesnika s epilepsijom čije stanje nije primjereno kontrolirano antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Ovaj lijek sadrži ljudski albumin te stoga nosi mogući rizik od prijenosa virusnih bolesti. Rizik od prijenosa Creutzfeld-Jacobove bolesti (CJD) ne može se isključiti.

### Laboratorijske pretrage

Redoviti testovi funkcije štitnjače preporučuju se u bolesnika s disfunkcijom štitnjače u anamnezi ili kako je klinički indicirano.

Uz laboratorijske pretrage koje su uobičajeno potrebne za praćenje bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje se izrada kompletne krvne slike i diferencijalne krvne slike, određivanje broja trombocita i biokemijskih parametara u krvi, što uključuje testove jetrene funkcije (npr. aspartat aminotransferaze, serumske glutamat-oksaloacetat transaminaze (SGOT), alanin aminotransferaze serumske glutamat piruvat transaminaze (SGPT) i gama glutamiltransferaze), prije započinjanja te u redovnim intervalima nakon uvođenja terapije lijekom Extavia, a nakon toga periodički ako nema kliničkih simptoma.

Bolesnici s anemijom, trombocitopenijom ili leukopenijom (pojedinačno ili u kombinaciji) mogu zahtijevati intenzivnije praćenje kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita. Bolesnike koji su razvili neutropeniju treba pomno nadzirati zbog razvoja vrućice ili infekcije. Zabilježena su izvješća o trombocitopeniji s izraženim smanjenjem broja trombocita.

## Poremećaji jetre i žuči

Asimptomatska povišenja serumskih transaminaza, u većini slučajeva blaga i prolazna, vrlo često su se javljala u bolesnika liječenih lijekom Extavia tijekom kliničkih ispitivanja. Kao i kod drugih beta interferona, zabilježeni su slučajevi teške ozljede jetre, uključujući i zatajenja jetre, u bolesnika liječenih lijekom Extavia. Najozbiljniji događaji često su se javljali u bolesnika izloženih drugim lijekovima ili tvarima za koje se zna da su povezane s hepatotoksičnošću ili u slučaju istodobnog postojanja drugih bolesti (npr. metastazirajuće zloćudne bolesti, teške infekcije i sepse, alkoholizma).

Bolesnike treba motriti radi uočavanja znakova oštećenja jetre. Pojava povišenja serumskih transaminaza zahtijeva pomno praćenje i pretrage. Ukidanje terapije lijekom Extavia treba razmotriti ako se razine znatno povise ili ako su povezane s kliničkim simptomima poput žutice. U nedostatku kliničkog dokaza oštećenja jetre te nakon normalizacije jetrenih enzima, ponovno uvođenje lijeka u terapiju može se razmotriti uz odgovarajući nadzor jetrenih funkcija.

## Trombotička mikroangiopatija (TMA) i hemolitička anemija (HA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajeve. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Dodatno, uz lijekove koji sadrže interferon beta, zabilježeni su slučajevi HA koji nisu povezani s TMA, uključujući imunološku HA. Prijavljeni su po život opasni i smrtni slučajevi. Slučajevi TMA i/ili HA zabilježeni su u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se javiti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Ako se dijagnosticira TMA i/ili HA, te se sumnja na povezanost s lijekom Extavia, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (u slučaju TMA razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje lijekom Extavia.

## Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Potreban je oprez i pomno praćenje prilikom primjene interferona beta u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega.

## Nefrotski sindrom

Slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležecim nefropatijama uključujući kolabirajuću fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), bolest minimalnih promjena (engl. *minimal change disease*, MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN) zabilježeni su za vrijeme terapije lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su bili zabilježeni u različitim vremenskim točkama liječenja, a mogu se pojaviti i nekoliko godina nakon liječenja interferonom beta. Preporučuje se periodičko praćenje ranih znakova ili simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, pogotovo u bolesnika s visokim rizikom od razvoja bolesti bubrega. Potrebno je odmah započeti s liječenjem nefrotskog sindroma i razmotriti prekid liječenja lijekom Extavia.

## Srčani poremećaji

Lijek Extavia također treba upotrebljavati s oprezom u bolesnika koji već imaju srčane poremećaje. Bolesnike s već postojećim značajnim srčanim poremećajima kao što su kongestivno zatajenje srca, bolest srčanih arterija ili aritmija treba nadzirati radi pogoršanja stanja njihova srca, posebice tijekom početka terapije lijekom Extavia.

Iako Extavia nema nikakvu poznatu izravno djelujuću srčanu toksičnost, simptomi sindroma nalik gripi povezanog s beta interferonima mogli bi biti stresni za bolesnike s već postojećom značajnom srčanom bolešću. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi privremenog pogoršanja stanja srca na početku liječenja lijekom Extavia u bolesnika s već postojećom značajnom bolešću srca.

Zabilježeni su slučajevi kardiomiopatije. Ako se to dogodi i posumnja se na povezanost s lijekom Extavia, liječenje je potrebno prekinuti.

### Reakcije preosjetljivosti

Mogu se javiti teške reakcije preosjetljivosti (teške akutne reakcije poput bronhospazma, anafilakse i urtikarije). Ako su reakcije teške, treba prekinuti s primjenom lijeka Extavia i medicinski intervenirati na odgovarajući način.

### Reakcije na mjestu injiciranja

U bolesnika koji koriste lijek Extavia zabilježene su reakcije na mjestu injiciranja, uključujući infekciju na mjestu injiciranja i nekrozu na mjestu injiciranja (vidjeti dio 4.8). Nekroza na mjestu injiciranja može biti opsežna i uključivati fasciju mišića kao i masno tkivo te stoga rezultirati nastajanjem ožiljka. Povremeno je potreban debridman i, manje često, presađivanje kože, a zacjeljivanje može potrajati do 6 mjeseci.

Ako kod bolesnika dođe do pucanja kože koje može biti povezano s oticanjem ili drenažom tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba obavijestiti da se posavjetuje s njegovim/njezinim liječnikom prije nastavka primjene injekcija lijeka Extavia.

Ako bolesnik ima višestruke lezije potrebno je prekinuti terapiju lijekom Extavia dok lezije na zacijele. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti terapiju lijekom Extavia pod uvjetom da nekroza nije preopsežna jer kod nekih bolesnika dolazi do zacjeljenja nekroze na mjestu injiciranja dok primjenjuju lijek Extavia.

Za smanjenje rizika od infekcije na mjestu injiciranja i nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike treba savjetovati da:

- koriste aseptične načine injiciranja,
- mijenjaju mjesto injiciranja sa svakom dozom.

Incidencija reakcija na mjestu injiciranja može se smanjiti uporabom autoinjektora. U pivotalnom ispitivanju bolesnika s pojedinačnim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu autoinjektor je korišten u većine bolesnika. Reakcije na mjestu primjene i nekroze bile su uočene s manjom učestalošću u ovom ispitivanju nego u drugim ključnim ispitivanjima.

Postupak samoprimjene lijeka od strane bolesnika treba redovito provjeravati, posebno ako su se javile reakcije na mjestu injiciranja.

### Imunogenost

Kao što je slučaj sa svim terapijskim proteinima, postoji mogućnost pojave imunogenosti. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima prikupljeni su uzorci seruma svaka 3 mjeseca radi praćenja razvoja protutijela na lijek Extavia.

U različitim kontroliranim kliničkim ispitivanjima između 23 % i 41 % bolesnika razvilo je neutralizirajuću aktivnost u serumu na interferon beta-1b potvrđenu pomoću najmanje dva uzastopna pozitivna titra. Između 43 % i 55 % tih bolesnika prešlo je u stabilan negativan status protutijela (na temelju dva uzastopna negativna titra) tijekom narednog razdoblja promatranja u dotičnom ispitivanju.

Razvoj neutralizirajuće aktivnosti povezan je sa smanjenjem kliničke djelotvornosti samo kad je riječ o relapsnoj aktivnosti. Neke analize upućuju na to da bi taj učinak mogao biti izraženiji u bolesnika s višim razinama titara neutralizirajuće aktivnosti.

U ispitivanju na bolesnicima s jednim kliničkim događajem koji je upućivao na multiplu sklerozu, neutralizirajuća aktivnost mjerena svakih 6 mjeseci bila je uočena barem jedanput u 32 % (89) bolesnika koji su odmah bili liječeni lijekom Extavia. 60 % (53) tih bolesnika vratilo se na negativan status na temelju posljednje dostupne pretrage u razdoblju od 5 godina. U tom razdoblju razvoj neutralizirajuće aktivnosti bio je povezan sa značajnim povećanjem broja novih aktivnih lezija i volumena T2 lezija na snimkama dobivenim magnetskom rezonancijom. Međutim, čini se da to nije bilo povezano sa smanjenjem kliničke djelotvornosti (s obzirom na vrijeme do klinički defintivne multiple skleroze [KDMS], vrijeme do potvrđene progresije na EDSS-u i stopu relapsa).

Novi štetni događaji nisu povezani s razvojem neutralizirajuće aktivnosti.

U *in vitro* uvjetima dokazano je da Extavia križno reagira s prirodnim interferonom beta. Međutim, to nije ispitano u *in vivo* uvjetima te klinička važnost takve interakcije nije sigurna.

Postoje oskudni i neuvjerljivi podaci za bolesnike koji su razvili neutralizirajuću aktivnost te su dovršili terapiju lijekom Extavia.

Odluka o nastavku ili prekidu liječenja treba se temeljiti na kliničkoj aktivnosti bolesti, a ne na statusu neutralizirajuće aktivnosti.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

#### Pojedinci osjetljivi na lateks

Zatvarač vrha Extavia napunjene štrcaljke koji se može skinuti sadrži derivat prirodne lateks gume. Iako u zatvaraču nije pronađena prirodna lateks guma, sigurna primjena Extavia napunjene štrcaljke u pojedinaca osjetljivih na lateks nije bila ispitivana pa stoga postoji potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti koji se ne može u potpunosti isključiti.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Učinak primjene 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) lijeka Extavia svakog drugog dana na metabolizam lijeka u bolesnika s multiplom sklerozom nije poznat. Bolesnici koji primaju lijek Extavia dobro podnose liječenje relapsa kortikosteroidima ili s ACTH za razdoblja do 28 dana.

Zbog pomanjkanja kliničkog iskustva u bolesnika s multiplom sklerozom uporaba lijeka Extavia zajedno s imunomodulatorima, osim kortikosteroida ili ACTH, se ne preporučuje.

Zabilježeno je da interferoni smanjuju aktivnost enzima ovisnih o jetrenom citokromu P450 u ljudi i životinja. Treba biti oprezan prilikom primjene lijeka Extavia u kombinaciji s lijekovima koji imaju uski terapijski indeks te su uvelike ovisni o sustavu jetrenog citokroma P450 zbog klirensa, primjerice antiepileptici. Dodatan oprez potreban je prilikom istovremene primjene lijekova koji imaju učinak na krvotvorni sustav.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) iz registara trudnoće uz interferon beta, nacionalnih registara i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuje na povećani rizik od velikih urođenih anomalija nakon izloženosti prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije sigurno, jer su podaci bili prikupljeni kad je primjena interferona beta bila kontraindicirana tijekom trudnoće, a liječenje je vjerojatno bilo prekinuto kad je trudnoća otkrivena i/ili potvrđena. Iskustvo s izloženošću tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka u životinja (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može biti primjereno ocijenjen pomoću trenutno dostupnih podataka, ali podaci za sada ne upućuju na povećan rizik.

Ako je to klinički potrebno, može se razmotriti primjena lijeka Extavia tijekom trudnoće.

### Dojenje

Dostupni ograničeni podaci o prijelazu interferona beta-1b u majčino mlijeko, skupa s kemijskim/fiziološkim osobinama interferona beta, upućuju da su razine interferona beta-1b izlučene u majčino mlijeko zanemarive. Ne očekuju se nikakvi štetni učinci za novorođenče/dojenče na majčinom mlijeku.

Extavia se smije koristiti tijekom dojenja.

### Plodnost

Nisu provedena nikakva istraživanja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Štetni događaji koji se odnose na središnji živčani sustav, a povezani su s primjenom lijeka Extavia, mogli bi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima u podložnih bolesnika.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Na početku liječenja nuspojave su česte, ali se općenito smiruju s daljnjim liječenjem. Najčešće zabilježene nuspojave su kompleks simptoma nalik gripi (vrućica, zimica, artralgiya, malaksalost, znojenje, glavobolja ili mialgija), koji su uglavnom uzrokovani farmakološkim učincima lijeka i reakcijama na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja često se događaju nakon primjene lijeka Extavia. Crvenilo, oticanje, promjena boje, upala, bol, preosjetljivost, infekcija, nekroza i nespecifične reakcije značajno su povezane s liječenjem lijekom Extavia 250 mikrograma (8,0 milijuna IU).

Najozbiljnije prijavljene nuspojave uključuju trombotičku mikroangiopatiju (TMA) i hemolitičku anemiju (HA).



Općenito se preporučuje titracija doze na početku liječenja kako bi se povećala podnošljivost lijeka Extavia (vidjeti dio 4.2). Simptomi nalik gripi mogu se smanjiti i primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Incidencija reakcija na mjestu primjene može se smanjiti korištenjem autoinjektora.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći se popisi štetnih događaja temelje na izvješćima iz kliničkih ispitivanja te na praćenju primjene lijeka Extavia nakon stavljanja u promet (vrlo često  $\geq 1/10$ , često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ , manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ , rijetko  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ , vrlo rijetko  $< 1/10\ 000$ ). Najprikladniji MedDRA pojam koristi se za opisivanje određene reakcije i njezinih sinonima i srodnih stanja.

**Tablica 1 Nuspojave lijeka na temelju izvješća iz kliničkih ispitivanja te identificirane tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (učestalosti – ako su poznate – izračunate na temelju objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja)**

Organski sustav	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Učestalost nepoznata
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Smanjen broj limfocita ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , smanjen broj leukocita ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , smanjen apsolutni broj neutrofila ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup>	Limfadenopatija, anemija	Trombocitopenija	Trombotička mikroangiopatija <sup>d</sup> uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitičko-uremijski sindrom <sup>b</sup>	Hemolitička anemija <sup>a/d</sup>
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				Anafilaktičke reakcije	Sindrom sistemske povećane propusnosti kapilara kod već postojeće monoklonalne gamapatije <sup>a</sup>
<b>Endokrini poremećaji</b>		Hipotiroidizam		Hipertiroidizam, poremećaji štitnjače	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Povećanje težine, smanjenje težine	Povišenje triglicerida u krvi	Anoreksija <sup>a</sup>	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Stanje smetenosti	Pokušaj samoubojstva (vidjeti također dio 4.4), emocionalna labilnost		Depresija, anksioznost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Glavobolja, nesаница		Konvulzije		Omaglica
<b>Srčani poremećaji</b>		Tahikardija		Kardiomiopatija <sup>a</sup>	Palpitacije
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Hipertenzija			Vazodilatacija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>		Dispneja		Bronhospazam <sup>a</sup>	Plućna arterijska hipertenzija <sup>c</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Bol u abdomenu			Pankreatitis	Mučnina, povraćanje, proljev

<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Povišena alanin aminotransferaza (ALT > 5 puta viši od početne vrijednosti) <sup>e</sup>	Povišena aspartat aminotransferaza (AST > 5 puta viši od početne vrijednosti) <sup>e</sup> , povišanje bilirubina u krvi	Povišanje gama-glutamil-transferaze, hepatitis	Ozljeda jetre, zatajenje jetre <sup>a</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip, poremećaj kože	Urtikarija, pruritus, alopecija	Diskoloracija kože		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Mialgija, hipertoniya, artralgiya				Lupus eritematosus uzrokovan lijekom
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Urinarna urgencija		Nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (vidjeti dio 4.4) <sup>a, b</sup>		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		Menoragija, impotencija, metroragija			Poremećaji menstruacije
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Reakcije na mjestu injiciranja (različite vrste <sup>f</sup> ), simptomi nalik gripi (kompleks <sup>g</sup> ), bol, vrućica, zimica, periferni edem, astenija	Nekroza na mjestu injiciranja, bol u prsištu, malaksalost			Znojenje

<sup>a</sup> Nuspojave zabilježene samo nakon stavljanja lijeka u promet.  
<sup>b</sup> Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon beta (vidjeti dio 4.4).  
<sup>c</sup> Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže „Plućna arterijska hipertenzija“.  
<sup>d</sup> Prijavljeni su po život opasni i/ili fatalni slučajevi.  
<sup>e</sup> Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga  
<sup>f</sup> „Reakcija na mjestu injiciranja (različite vrste)“ obuhvaća sve štetne događaje koje se javljaju na mjestu injiciranja (osim nekroze na mjestu injiciranja), tj. sljedeće pojmove: atrofija na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, preosjetljivost na mjestu injiciranja, infekcija na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, izraslina na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja i reakcija na mjestu injiciranja.  
<sup>g</sup> „Kompleks simptoma nalik gripi“ označava sindrom gripe i/ili kombinaciju najmanje dva od sljedećih štetnih događaja: vrućice, zimice, mialgija, malaksalosti, znojenja.

### Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Interferon beta-1b primjenjivao se u odraslih bolesnika oboljelih od raka u individualnim dozama do 5500 mikrograma (176 milijuna IU) intravenski tri puta tjedno bez ozbiljnih štetnih događaja koji bi ugrozili vitalne funkcije.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulansi, interferoni, ATK oznaka: L03AB08

Interferoni pripadaju obitelji citokina, proteina koji se javljaju u prirodi. Interferoni imaju molekularnu težinu u rasponu od 15 000 do 21 000 daltona. Identificirane su tri glavne klase interferona: alfa, beta i gama. Interferon alfa, interferon beta i interferon gama posjeduju preklapajuće, ali i zasebne biološke aktivnosti. Djelovanja interferona beta-1b ovisna su o vrstama te stoga najvažnije farmakološke informacije o interferonu beta-1b potječu iz ispitivanja na kulturama ljudskih stanica ili ljudskim stanicama u *in vivo* ispitivanjima.

#### Mehanizam djelovanja

Dokazano je da interferon beta-1b posjeduje i antivirusna i imunoregulatorna djelovanja. Mehanizmi djelovanja interferona beta-1b u multiploj sklerozi nisu potpuno razjašnjeni. Ipak, poznato je da su biološka svojstva interferona beta-1b koja modificiraju reakciju rezultat njegovih interakcija sa specifičnim staničnim receptorima koji se nalaze na površini ljudskih stanica. Vežanje interferona beta-1b na te receptore potiče ekspresiju brojnih produkata gena za koje se smatra da su posrednici u biološkim djelovanjima interferona beta-1b. Neki od tih produkata izmjereni su u serumu i staničnim frakcijama krvi bolesnika koji se liječe interferonom beta-1b. Interferon beta-1b smanjuje afinitet vežanja te povećava internalizaciju i razgradnju gama receptora za interferon. Interferon beta-1b također povećava supresorsku aktivnost mononuklearnih stanica iz periferne krvi.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Nisu provedena zasebna ispitivanja utjecaja lijeka Extavia na srčanožilni sustav, dišni sustav te funkciju endokrinih organa.

#### Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RR-MS)

Jedno je kontrolirano kliničko ispitivanje bilo provedeno s lijekom Extavia u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji su mogli hodati bez pomoći (početni EDSS 0 do 5,5), u bolesnika koji su primali lijek Extavia došlo je do smanjenja u učestalosti (30 %) i težini kliničkih relapsa te u broju hospitalizacija zbog bolesti. Nadalje, došlo je do produljenja intervala bez relapsa. Nema dokaza za učinak lijeka Extavia na trajanje relapsa ili na simptome između relapsa, te nije uočen značajan učinak na progresiju bolesti kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze.

#### Sekundarno progresivna multipla skleroza (SP-MS)

Dva kontrolirana klinička ispitivanja provedena su s lijekom Extavia, a uključivala su ukupno 1657 bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (početni EDSS 3 do 6,5, tj. bolesnici su mogli hodati). Bolesnici s blagom bolešću i oni koji ne mogu hodati nisu bili ispitivani. Ta dva ispitivanja pokazala su nedosljedne rezultate za primarnu mjeru ishoda vremena do potvrđene progresije, koja predstavlja odgodu napretka invalidnosti.

Jedno od dva ispitivanja pokazalo je statistički značajnu odgodu u vremenu do napretka invalidnosti (omjer hazarda = 0,69, interval pouzdanosti 95 % (0,55; 0,86),  $p = 0,0010$  odgovara smanjenju rizika od 31 % zbog primjene lijeka Extavia) te vremena koje je potrebno da bolesnik postane vezan za invalidska kolica (omjer hazarda = 0,61; interval pouzdanosti 95 % (0,44; 0,85),  $p = 0,0036$ , odgovara smanjenju rizika od 39 % zbog primjene lijeka Extavia) u bolesnika koji su liječeni lijekom Extavia.

Taj se učinak nastavlja tijekom razdoblja promatranja do 33 mjeseca. Učinak liječenja javio se u bolesnika na svim razinama ispitivane invalidnosti i neovisno o aktivnosti relapsa.

U drugom ispitivanju lijeka Extavia u sekundarno progresivnoj multiploj sklerozi nije zabilježena odgoda u vremenu do napretka invalidnosti. Postoje dokazi da su bolesnici koji su uključeni u to ispitivanje ukupno gledano imali manje aktivnu bolest nego u drugom ispitivanju sekundarno progresivne multiple skleroze.

U retrospektivnim meta-analizama koje su uključivale podatke iz oba ispitivanja otkriven je statistički značajan ukupan terapijski učinak ( $p = 0,0076$ ; 8,0 milijuna IU lijeka Extavia naspram svih bolesnika koji su primali placebo).

Retrospektivne analize u podskupinama pokazale su da je učinak liječenja na napredak invalidnosti najvjerojatniji u bolesnika s aktivnom bolešću prije početka liječenja (omjer hazarda 0,72, interval pouzdanosti 95 % (0,59; 0,88),  $p = 0,0011$ , odgovara 28 % - tnoj redukciji rizika zbog lijeka Extavia u bolesnika s relapsima ili izraženom progresijom na EDSS ljestvici, 8,0 milijuna IU lijeka Extavia naspram svih bolesnika koji su primali placebo). Iz ovih retrospektivnih analiza podskupina vidljiv je dokaz koji ukazuje da relapsi, baš kao i izražena progresija na EDSS ljestvici (EDSS > 1 boda ili > 0,5 za EDSS > = 6 u prethodne dvije godine) mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s aktivnom bolešću.

U oba ispitivanja došlo je do smanjenja (30 %) učestalosti kliničkih relapsa u bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom koji su primali lijek Extavia. Nema dokaza da Extavia ima učinak na trajanje relapsa.

#### Jednokratani klinički događaj koji upućuje na multiplu sklerozu

Jedno je kontrolirano kliničko ispitivanje s lijekom Extavia provedeno u bolesnika s jednim kliničkim događajem i karakteristikama na snimci napravljenoj magnetskom rezonancijom (MR) koje upućuju na multiplu sklerozu (najmanje dvije klinički tihe lezije na T2 mjerenoj snimci MR-om). Bili su uključeni bolesnici s monofokalnim ili multifokalnim počecima bolesti (tj. bolesnici s kliničkim dokazom jedne, odnosno najmanje dvije lezije središnjeg živčanog sustava). Bilo koja bolest osim multiple skleroze, koja bi bolje mogla objasniti znakove i simptome bolesnika, trebala je biti isključena. Ovo se ispitivanje sastojalo od dvije faze, placebo kontrolirane faze nakon koje je uslijedila unaprijed planirana faza naknadnog praćenja. Placebom kontrolirana faza je trajala 2 godine ili dok se u bolesnika nije razvila klinički definitivna multipla skleroza (KDMS), što god da je nastupilo ranije. Nakon placebo kontrolirane faze, bolesnici su ušli u unaprijed planiranu fazu naknadnog praćenja s lijekom Extavia, kako bi se ocijenili učinci neposrednog u odnosu na odgođeni početak liječenja lijekom Extavia, uspoređujući bolesnike koji su prvobitno bili randomizirani na primanje lijeka Extavia („skupina s neposredno započetim liječenjem“) ili na placebo („skupina s odgođenim početkom liječenja“). Bolesnici i ispitivači nisu bili upoznati s terapijom koja je bolesnicima u početku bila dodijeljena.

U placebo kontroliranoj fazi, Extavia je odgodila progresiju od prvog kliničkog događaja do klinički definitivne multiple skleroze (KDMS) na statistički i klinički značajan način, što odgovara smanjenju rizika za 47 % (omjer hazarda = 0,53, interval pouzdanosti 95 % (0,39, 0,73),  $p < 0,0001$ ). U dvogodišnjem razdoblju ispitivanja, KDMS se javio u 45 % placebo skupine u usporedbi s 28 % skupine koja je primala lijek Extavia (Kaplan-Meierove procjene). Extavia je produljila vrijeme do KDMS-a za 363 dana, od 255 dana u placebo skupini do 618 dana u skupini koja je primala lijek Extavia (na temelju 25. percentila). Taj terapijski učinak bio je još uvijek vidljiv nakon dodatne godine naknadnog praćenja u kojoj fazi je smanjenje rizika iznosilo 41 % (omjer hazarda = 0,59, interval pouzdanosti 95 % (0,42, 0,83),  $p = 0,0011$ ). U trogodišnjem razdoblju ispitivanja KDMS se javio u 51 % skupine s odgođenim početkom liječenja, u usporedbi s 37 % skupine s neposredno započetim liječenjem (Kaplan-Meierove procjene). Ustrajnost terapijskog učinka bila je uočena, iako je većina bolesnika iz placebo skupine bila liječena lijekom Extavia u trećoj godini ispitivanja.

Jačina terapijskog učinka dokazana je i odgodom progresije u multiplu sklerozu prema McDonaldovim kriterijima. U dvije godine rizik je bio 85 % u placebo skupini i 69 % u skupini koja je primala lijek Extavia (omjer hazarda = 0,57, interval pouzdanosti 95 % (0,46, 0,71),  $p < 0,00001$ ).

Nakon 3 godine unaprijed planirana privremena analiza pokazala je da se progresija na EDSS-u (potvrđeno povećanje EDSS-a veće ili jednako 1,0 u usporedbi s početnom vrijednošću) javila u 24 % bolesnika u skupini s odgođenim početkom liječenja, u odnosu na 16 % u skupini s neposredno započetim liječenjem [omjer hazarda = 0,6, interval pouzdanosti 95 % (0,39, 0,92),  $p = 0,022$ ]. Nema dokaza o koristi s obzirom na potvrđeni napredak invalidnosti u većine bolesnika koji su „neposredno“ primili terapiju. Naknadno praćenje bolesnika se nastavlja kako bi se dobili dodatni podaci. Nije uočena nikakva korist koja bi se mogla pripisati lijeku Extavia za kvalitetu života (mjerenu prema Funkcionalnoj procjeni multiple skleroze: Indeks ishoda liječenja).

Analize podskupina prema početnim čimbenicima dokazale su djelotvornost u svim ocjenjivanim podskupinama. Značajni su učinci dobiveni i u bolesnika s manje diseminiranom i manje aktivnom bolešću u vrijeme prvog događaja. Rizik od progresije u KDMS unutar 2 godine u bolesnika s monofokalnim početkom bio je 47 % za placebo i 24 % za lijek Extavia, bez pojačanja signala gadolinijem (Gd-) 41 % odnosno 20 %, s manje od 9 T2 lezija 39 % odnosno 18 %. Daljnje analize podskupina ukazale su na visoki rizik od progresije u KDMS unutar 2 godine u monofokalnih bolesnika s najmanje 9 T2-lezija (55 % rizik za placebo, 26 % za lijek Extavia) ili pojačanjem signala gadolinijem (63 % u odnosu na 33 %). U multifokalnih bolesnika rizik od KDMS-a nije ovisio od nalazima na snimci MR-om napravljenoj na početku, što upućuje na visoki rizik od KDMS-a zbog diseminacije bolesti na temelju kliničkih nalaza. Međutim, dugoročan učinak ranog liječenja lijekom Extavia nije poznat čak ni u tim visoko rizičnim podskupinama, budući da je ovo ispitivanje uglavnom bilo osmišljeno kako bi se procijenilo vrijeme do KDMS-a, a ne dugoročni razvoj bolesti. Nadalje, za sada ne postoji dobro utvrđena definicija bolesnika s visokim rizikom, iako je konzervativniji pristup prihvatiti najmanje devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnoj snimci te najmanje jednu novu T2 leziju ili jednu novu leziju s pojačanim signalom nakon primjene gadolinija na kontrolnoj snimci napravljenoj najmanje 1 mjesec nakon početne snimke. U svakom slučaju, liječenje treba uzeti u obzir samo u bolesnika za koje se smatra da su visokorizični.

Liječenje lijekom Extavia bilo je dobro prihvaćeno u ispitivanju s bolesnicima s jednokratnim kliničkim događajem, na što je upućivao visoki postotak bolesnika koji su dovršili ispitivanje (92,8 % u skupini koja je primala lijek Extavia). Kako bi se povećala podnošljivost lijeka Extavia u ispitivanju bolesnika s prvim kliničkim događajem, provedeno je titriranje doze te su primijenjeni nesteroidni protuupalni lijekovi na početku terapije. Nadalje, većina je bolesnika tijekom cijelog ispitivanja koristila autoinjektor.

#### RR-MS, SP-MS i jednokratni klinički događaj koji upućuje na MS

U svim ispitivanjima multiple skleroze, Extavia je bila djelotvorna u smanjivanju aktivnosti bolesti (akutne upale u središnjem živčanom sustavu i trajne promjene tkiva), mjerene snimanjem magnetskom rezonancijom (MR). Odnos između aktivnosti multiple skleroze mjerene MR-om i kliničkog ishoda trenutačno nije potpuno jasan.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Razine lijeka Extavia u serumu bile su praćene u bolesnika i dobrovoljaca pomoću biotesta koji nije bio potpuno specifičan. Maksimalne razine u serumu od oko 40 IU/ml pronađene su 1-8 sati nakon supkutane injekcije 500 mikrograma (16,0 milijuna IU) interferona beta-1b. Iz raznih ispitivanja srednja vrijednost brzine klirensa i poluvijeka faze raspoloživosti u serumu bile su procijenjene na najviše  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  odnosno 5 sati.

Primjena lijeka Extavia injekcijama svaki drugi dan ne dovodi do povećanja razine u serumu, pa se čini da se farmakokinetika ne mijenja tijekom terapije.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano primijenjenog interferona beta-1b bila je otprilike 50 %.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena ispitivanja akutne toksičnosti. S obzirom da glodavci ne reagiraju na ljudski interferon beta, ispitivanja ponovljenih doza provedena su na rezus-majmunima. Primijećena je prolazna hipertermija, kao i značajan porast u broju limfocita i značajno smanjenje broja trombocita i segmentiranih neutrofila.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja. Ispitivanja reprodukcije s rezus-majmunima otkrila su maternalnu toksičnost te povećani stupanj abortusa koji rezultira prenatalnom smrću. Na preživjelim životinjama nisu primijećene malformacije.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti. Nije primijećen utjecaj na spolni ciklus u rezus-majmuna. Iskustva s drugim interferonima ukazuju na moguće oštećenje plodnosti kod muškaraca i žena.

Tijekom jednokratnog ispitivanja genotoksičnosti (Ames test) nisu primijećeni mutageni učinci. Nisu provedene studije karcinogenosti. Test stanične transformacije *in vitro* ne ukazuje na tumorogeni potencijal lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

ljudski albumin  
manitol (E421)

#### Otapalo

natrijev klorid  
voda za injekciju

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s priloženim otapalom navedenim u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Preporučuje se primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 3 sata na temperaturi 2°C - 8°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### Prašak

Bočica od 3 ml (prozirno staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom (tip I) i aluminijskom zaštitnom kapicom, koja sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) praška (rekombinantnog interferona beta-1b).

### Otapalo

Graduirana (s odmjernim oznakama za: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) napunjena štrcaljka od 2,25 ml (staklo tipa I) s 1,2 ml otapala.

### Veličine pakiranja

- Pakiranje koje sadrži 5 bočica s praškom i 5 napunjenih štrcaljki s otapalom
- Pakiranje koje sadrži 14 bočica s praškom i 14 napunjenih štrcaljki s otapalom
- Pakiranje koje sadrži 15 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s otapalom
- Pakiranje koje sadrži 14 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s otapalom
  
- 3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 (3x14) bočice s praškom i 42 (3x14) napunjene štrcaljke s otapalom
- 3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 45 (3x15) bočica s praškom i 45 (3x15) napunjenih štrcaljki s otapalom
- 3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 (3x14) bočice s praškom i 45 (3x15) napunjenih štrcaljki s otapalom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži derivat prirodne lateks gume. Stoga, zatvarač vrha može sadržavati prirodnu lateks gumu, te njime ne bi smjele rukovati osobe osjetljive na ovu tvar.

### Rekonstitucija

Za rekonstituciju praška treba koristiti napunjenu štrcaljku s otapalom s iglom ili nastavkom za bočicu kako bi se ubrizgalo 1,2 ml otapala (otopina natrijevog klorida 5,4 mg/ml (0,54 %) za injekciju) u bočicu lijeka Extavia. Prašak bi se trebao u potpunosti otopiti bez protresanja. Za primjenu 250 mikrograma lijeka Extavia, potrebno je nakon rekonstitucije iz bočice povući 1,0 ml otopine u štrcaljku.

### Provjera prije primjene

Rekonstituirani lijek treba vizualno provjeriti prije primjene. Rekonstituirani lijek je bezbojan do svijetlo žut te blago opalescentan do opalescentan.

Lijek treba zbrinuti prije primjene ako sadrži čestice ili je promijenio boju.

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/454/008-014

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. svibnja 2008.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2013.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Beč  
Austrija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Periodičnost PSUR-eva lijeka Extavia usklađena je s referentnim lijekom Betaferon, dok ne bude drugačije naznačeno.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Extavia 250 mikrograma/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
interferon beta-1b

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) interferona beta-1b.  
1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine za primjenu.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:  
Prašak: ljudski albumin, manitol.  
Otapalo: natrijev klorid, voda za injekciju.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

5 bočica s praškom i 5 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.  
14 bočica s praškom i 14 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.  
15 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.  
14 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.  
Jednokratna primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine. Stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 3 sata na temperaturi 2°C - 8°C.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/454/008	15 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s otapalom
EU/1/08/454/010	5 bočica s praškom i 5 napunjenih štrcaljki s otapalom
EU/1/08/454/011	14 bočica s praškom i 14 napunjenih štrcaljki s otapalom
EU/1/08/454/013	14 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s otapalom

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Extavia

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Extavia 250 mikrograma/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
interferon beta-1b

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) interferona beta-1b.  
1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine za primjenu.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:  
Prašak: ljudski albumin, manitol.  
Otapalo: natrijev klorid, voda za injekciju.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

3-mjesečno višestruko pakiranje: 42 (3 pakiranja od po 14) bočica s praškom i 42 (3 pakiranja od 14) napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.

3-mjesečno višestruko pakiranje: 45 (3 pakiranja od po 15) bočica s praškom i 45 (3 pakiranja od 15) napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.

3- mjesečno višestruko pakiranje: 42 (3 pakiranja od po 14) bočica s praškom i 45 (3 pakiranja od 15) napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.  
Jednokratna primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**



**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine. Stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 3 sata na temperaturi 2°C - 8°C.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/454/009	3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 45 bočica s praškom i 45 napunjenih štrcaljki s otapalom
EU/1/08/454/012	3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 bočice s praškom i 42 napunjene štrcaljke s otapalom
EU/1/08/454/014	3- mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 bočice s praškom i 45 napunjenih štrcaljki s otapalom

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Extavia

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Extavia 250 mikrograma/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
interferon beta-1b

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) interferona beta-1b.  
1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine za primjenu.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:  
Prašak: ljudski albumin, manitol.  
Otapalo: natrijev klorid, voda za injekciju.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

14 bočica s praškom i 14 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala. Sastavni dio 3-mjesečnog višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

15 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala. Sastavni dio 3-mjesečnog višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

14 bočica s praškom i 15 napunjenih štrcaljki s 1,2 ml otapala. Sastavni dio 3-mjesečnog višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.  
Jednokratna primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine. Stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 3 sata na temperaturi 2°C - 8°C.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/454/009	3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 45 bočica s praškom i 45 napunjenih štrcaljki s otapalom
EU/1/08/454/012	3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 bočice s praškom i 42 napunjene štrcaljke s otapalom
EU/1/08/454/014	3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 bočice s praškom i 45 napunjenih štrcaljki s otapalom

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Extavia

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Extavia 250 mikrograma/ml prašak za otopinu za injekciju  
interferon beta-1b  
Za supkutanu primjenu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine. Stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 3 sata na temperaturi 2°C - 8°C.

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

250 mikrograma (8,0 milijuna IU) po ml nakon pripreme otopine za primjenu.

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Otapalo za pripremu otopine lijeka Extavia za primjenu  
1,2 ml otopine natrijevog klorida 5,4 mg/ml

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za lijek Extavia  
Za supkutanu primjenu nakon pripreme otopine.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1,2 ml otopine natrijevog klorida 5,4 mg/ml

**6. DRUGO**

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



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Extavia 250 mikrograma/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju interferon beta-1b

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Extavia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Extavia
3. Kako primjenjivati lijek Extavia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Extavia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije  
Prilog – postupak samoinjiciranja

#### 1. Što je Extavia i za što se koristi

##### Što je Extavia

Extavia je vrsta lijeka poznata kao interferon koji se koristi za liječenje multiple skleroze. Interferoni su proteini koje proizvodi tijelo, a koji pomažu u borbi protiv napada na imunološki sustav kao što su virusne infekcije.

##### Kako Extavia djeluje

**Multipla skleroza (MS)** dugoročna je bolest koja pogađa središnji živčani sustav (SŽS), osobito funkcioniranje mozga i leđne moždine. Kod MS-a, upala uništava zaštitnu ovojnicu (koja se naziva mijelin) oko živaca u središnjem živčanom sustavu i sprečava pravilno funkcioniranje živaca. To se naziva demijelinizacijom.

Nije poznat točan uzrok multiple skleroze. Smatra se da abnormalni odgovor imunološkog sustava organizma ima važnu ulogu u procesu oštećenja središnjeg živčanog sustava.

**Oštećenje SŽS-a** može nastati u sklopu napada MS-a (relapsa). Ono može uzrokovati privremenu onesposobljenost, poput poteškoća u hodanju. Simptomi mogu nestati u potpunosti ili djelomično.

Pokazalo se da interferon beta-1b mijenja reakciju imunološkog sustava te pomaže smanjiti aktivnost bolesti.

##### Kako Extavia pomaže pobijediti bolest

**Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na visoki rizik od razvoja multiple skleroze:** Pokazalo se da lijek Extavia odgađa napredak pojave klinički jasne multiple skleroze.

**Relapsno remitirajuća multipla skleroza:** Osobe s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom imaju povremene napade ili relapse tijekom kojih se simptomi vidno pogoršavaju. Pokazalo se da Extavia smanjuje broj napadaja te ih čini manje teškim. Smanjuje broj hospitalizacija uzrokovanih bolešću te produljuje vrijeme bez relapsa.

**Sekundarno progresivna multipla skleroza:** U nekim slučajevima osobe s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom primjećuju da su im se simptomi pojačali te da njihova bolest prelazi u drugi oblik, takozvanu progresivnu multiplu sklerozu. S tim oblikom bolesti osobe imaju znatno više oštećenja bez obzira imaju li relapse ili ne. Extavia može smanjiti broj i jačinu napadaja te usporiti napredak invalidnosti.

### **Za što se koristi Extavia**

#### **Extavia se upotrebljava u bolesnika**

- ▶ **koji su prvi put dobili simptome koji ukazuju na visoki rizik od razvoja multiple skleroze.** Vaš će liječnik prije početka liječenja isključiti sve druge razloge koji bi mogli objasniti te simptome.
- ▶ **koji imaju relapsno remitirajuću multiplu sklerozu s najmanje dva relapsa unutar posljednje dvije godine.**
- ▶ **koji imaju sekundarno progresivnu multiplu sklerozu s aktivnom bolešću koja se očituje relapsima.**

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Extavia**

### **Nemojte primjenjivati lijek Extavia**

- **ako ste alergični** na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ljudski albumin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
  - **ako trenutno patite od teške depresije i/ili misli o samoubojstvu** (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“ i dio 4, „Moguće nuspojave“).
  - **ako imate tešku bolest jetre** (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“, „Drugi lijekovi i Extavia“ te dio 4, „Moguće nuspojave“).
- ▶ **Obavijestite svog liječnika** ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Extavia:

- **Ako imate monoklonalnu gamopatiju.** To je poremećaj imunološkog sustava kod kojeg se u krvi nalaze poremećeni proteini. Mogu se razviti problemi s malim krvnim žilama (kapilarama) kada se koriste lijekovi poput lijeka Extavia (sindrom povećane propusnosti sistemskih kapilara). To može dovesti do šoka (kolapsa) te čak biti i smrtonosno.
- **Ako ste imali depresiju ili ste depresivni ili ste imali prethodne misli o samoubojstvu.** Liječnik će Vas pomno nadzirati tijekom liječenja. Ako su Vaša depresija i/ili misli o samoubojstvu izraziti, liječnik Vam neće propisati lijek Extavia (pogledajte također „Nemojte primjenjivati lijek Extavia“).
- **Ako ste ikad imali epileptičke napadaje ili ako uzimate lijekove za liječenje epilepsije** (antiepileptike), liječnik će pažljivo pratiti Vaše liječenje (pogledajte također „Drugi lijekovi i Extavia“ i dio 4, „Moguće nuspojave“).
- **Ako imate teške probleme s bubrezima** liječnik može nadzirati funkciju Vaših bubrega tijekom liječenja.
- **Ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lateks.** Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži derivat prirodne lateks gume. Stoga, zatvarač vrha može sadržavati prirodnu lateks gumu.

Vaš liječnik također mora znati sljedeće **dok primete lijek Extavia**:

- **Ako osjetite simptome poput svrbeža po cijelom tijelu, oticanja lica i/ili jezika ili iznenadni nedostatak zraka.** To bi mogli biti simptomi teške alergijske reakcije, koja bi mogla postati opasna po život.
  - **Ako se osjećate znatno tužnije ili beznadnije nego prije liječenja lijekom Extavia ili ako Vam se javljaju misli o samoubojstvu.** Ako ste postali deprimirani za vrijeme liječenja lijekom Extavia, možda ćete trebati posebno liječenje, a liječnik će Vas nadzirati te će možda razmotriti prekid liječenja. Ako su Vaša depresija i/ili misli o samoubojstvu jako izraženi, nećete se liječiti lijekom Extavia (pogledajte također „Nemojte primjenjivati lijek Extavia“).
  - **Ako primijetite bilo kakvo neuobičajeno stvaranje modrica, prekomjerno krvarenje nakon ozljede ili ako Vam se čini da često dobivate infekcije.** To bi mogli biti simptomi smanjenja broja krvnih stanica ili broja trombocita u Vašoj krvi (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi). Liječnik će možda dodatno trebati nadzirati Vaše stanje.
  - **Ako osjetite gubitak apetita, umor, osjećaj mučnine, opetovano povraćanje te posebno ako primijetite rašireni svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, ili lako stvaranje modrica.** Ti bi simptomi mogli upućivati na poteškoće s jetrom. Promjene u vrijednostima jetrene funkcije javile su se u bolesnika liječenih lijekom Extavia tijekom kliničkih ispitivanja. Kao što je slučaj i s drugim beta interferonima, rijetko su zabilježeni slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve zatajenja jetre u bolesnika koji su primali lijek Extavia. Najozbiljniji su bili zabilježeni u bolesnika koji su uzimali druge lijekove ili koji su bolovali od bolesti koje mogu pogoditi jetru (npr. zlouporaba alkohola, teška infekcija).
  - **Ako osjetite simptome poput nepravilnih otkucaja srca, oticanja gležnjeva ili nogu, ili nedostatak zraka.** To bi moglo upućivati na bolest srčanog mišića (kardiomiopatiju) koja je zabilježena u bolesnika koji primaju lijek Extavia.
  - **Ako primijetite bol u trbuhu koja se širi prema leđima i/ili osjećate mučninu ili imate vrućicu.** To bi moglo upućivati na upalu gušterače (pankreatitis) koja je zabilježena uz primjenu lijeka Extavia. To je često povezano s povišenjem određenih masnoća u krvi (triglicerida).
- **Prestanite primjenjivati lijek Extavia i odmah obavijestite svog liječnika** ako Vam se dogodi išta od gore navedenog.

## Ostale stvari koje morate razmotriti prilikom primjene lijeka Extavia:

- **Morat ćete obaviti krvne pretrage** da bi se odredila krvna slika, biokemijski parametri krvi i jetreni enzimi. One će se obaviti **prije nego počnete primati lijek Extavia, redovito nakon početka liječenja lijekom Extavia te zatim periodički tijekom liječenja**, čak i ako nemate nekih osobitih simptoma. Te će krvne pretrage biti dodatak uz pretrage koje se obično provode za praćenje Vašeg MS-a.
- **Ako imate srčanu bolest, simptomi nalik gripi koji se često javljaju na početku liječenja mogu biti stresni za Vas.** Extavia se mora primjenjivati oprezno i liječnik će pratiti Vaše stanje radi eventualnih znakova pogoršanja stanja srca, osobito na početku liječenja. Sama Extavia ne utječe izravno na srce.
- **Funkcioniranje Vaše štitne žlijezde provjeravat će se redovito ili kad god to Vaš liječnik bude smatrao potrebnim iz drugih razloga.**
- **Extavia sadrži ljudski albumin te stoga nosi mogući rizik od prijenosa virusnih bolesti.** Rizik od prijenosa Creutzfeld-Jacobove bolesti (CJD) ne može se isključiti.
- **Tijekom liječenja lijekom Extavia Vaše bi tijelo moglo stvarati tvari koje se nazivaju neutralizirajućim protutijelima**, koja mogu reagirati s lijekom Extavia. Nije još jasno smanjuju li ta neutralizirajuća protutijela djelotvornost liječenja. Neutralizirajuća protutijela ne stvaraju se u svih bolesnika. Trenutačno nije moguće predvidjeti koji bolesnici pripadaju toj skupini.
- **Tijekom liječenja lijekom Extavia može doći do problema s bubrežima koji smanjuju funkciju Vaših bubrega, uključujući stvaranje ožiljaka (glomeruloskleroza).** Vaš liječnik može obaviti pretrage kako bi provjerio funkciju Vaših bubrega.
- **Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama.** Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene lijeka Extavia. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.
- **Tijekom Vašeg liječenja mogu se pojaviti blijeda ili žuta koža ili mokraća tamne boje, moguće popraćeni neobičnom omaglicom, umorom ili nedostatkom zraka.** To mogu biti simptomi razgradnje crvenih krvnih stanica. Oni se mogu pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene lijeka Extavia. Vaš liječnik može provesti krvne pretrage. Obavijestite svog liječnika o drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lijekom Extavia.

## Reakcije na mjestu primjene

**Tijekom liječenja lijekom Extavia vjerojatno ćete osjetiti reakcije na mjestu davanja injekcije.** Simptomi uključuju crvenilo, oticanje, promjenu boje kože, upalu, bol i preosjetljivost. Infekcija oko mjesta injiciranja i propadanje kože i oštećenje tkiva (nekroza) ne prijavljuju se često. Reakcije na mjestu injiciranja s vremenom postaju manje česte.

Propadanje kože i tkiva na mjestu injiciranja mogu rezultirati stvaranjem ožiljaka. Ako je reakcija jaka liječnik će možda morati ukloniti strano tijelo i mrtvo tkivo (obrada rane, tzv. debridman) te je manje često potrebno presađivanje kože, a cijeljenje može trajati do 6 mjeseci.

## **Da bi se smanjio rizik od nastanka reakcija na mjestu injiciranja, poput infekcije ili nekroze, morate:**

- koristiti sterilnu (aseptičnu) tehniku injiciranja,
- mijenjati mjesto injiciranja sa svakom injekcijom (pogledajte Prilog Postupak samoinjiciranja).

Reakcije na mjestu injiciranja rjeđe se događaju ako upotrebljavate autoinjektor i izmjenjujete mjesta injiciranja. Vaš Liječnik ili medicinska sestra će Vam više reći o toj mogućnosti.

**Ako osjetite bilo kakvo puknuće kože, povezano s oticanjem ili curenjem tekućine iz mjesta primjene:**

- ▶ **Prestanite primjenjivati lijek Extavia** i obratite se svom liječniku.
- ▶ **Ako imate samo jedno bolno mjesto injiciranja (leziju) i područje oštećenog tkiva (nekroza) nije preveliko, možete nastaviti s primjenom lijeka Extavia.**
- ▶ **Ako imate više od jednog bolnog mjesta primjene (višestruke lezije), morate prestati s primjenom lijeka Extavia dok Vam koža ne zacijeli.**

**Vaš će liječnik redovito provjeravati način na koji si dajete injekciju**, posebice ako ste iskusili reakcije na mjestu injiciranja.

### **Djeca i adolescenti**

Nije bilo formalnih kliničkih ispitivanja provedenih u djece ili adolescenata.

Međutim, postoje neki raspoloživi podaci u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina koji upućuju na to da je sigurnost lijeka Extavia u toj skupini jednaka kao i za odrasle osobe. Extavia se ne smije koristiti u djece mlađe od 12 godina budući da nema raspoloživih podataka za tu dobnu skupinu.

### **Drugi lijekovi i Extavia**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija da bi se otkrilo da li Extavia utječe na druge lijekove ili drugi lijekovi utječu na lijek Extavia.

Uporaba s drugim lijekovima koji mijenjaju odgovor imunološkog sustava nije preporučljiva, osim protuupalnih lijekova zvanih kortikosteroidi ili adrenokortikotropni hormon (ACTH).

Lijek Extavia treba upotrebljavati s oprezom s:

- **lijekovima koji trebaju određeni sustav jetrenih enzima** (poznat kao sustav citokroma P450) za njihovo uklanjanje iz tijela, primjerice s lijekovima koji se koriste za liječenje epilepsije (kao što je fenitoin).
- **lijekovima koji utječu na stvaranje krvnih stanica.**

### **Extavia s hranom i pićem**

Extavia se ubrizgava pod kožu tako da se smatra da hrana ili piće koje uzmete nema nikakvog učinka na lijek Extavia.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Extavia se smije koristiti tijekom dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Extavia može uzrokovati nuspojave u središnjem živčanom sustavu (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). Ako ste osobito osjetljivi, to bi moglo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **Lijek Extavia sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako primjenjivati lijek Extavia

Liječenje lijekom Extavia treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju multiple skleroze.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza je svaki drugi dan** (jednom svaka dva dana) 1,0 ml pripremljene otopine lijeka Extavia (pogledajte Dodatak „Postupak samoinjiciranja“ u drugom dijelu ove upute) injicirati pod kožu (supkutano). Jedan ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b.

**Općenito gledano, liječenje treba početi pri niskoj dozi od 0,25 ml** (62,5 mikrograma). Vaše doze će se potom postupno povećavati na punu dozu od 1,0 ml (250 mikrograma).

Dozu treba povećavati pri svakoj četvrtoj injekciji u četiri koraka (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml i 1,0 ml). Vaš liječnik može odlučiti zajedno s Vama o promjeni vremenskog intervala za povećanje doze, ovisno o nuspojavama koje ste možda iskusili od početka liječenja.

#### Priprava injekcije

**Prije injiciranja otopinu lijeka Extavia treba pripremiti** iz bočice praška Extavia i 1,2 ml tekućine iz otapalom napunjene štrcaljke. To će učiniti Vaš liječnik ili medicinska sestra ili Vi sami nakon što ste prošli temeljitu obuku.

**Detaljne upute o samoinjiciranju lijeka Extavia pod kožu** dostupne su u Dodatku na poledini ove upute. Te Vam upute također govore kako pripremiti otopinu Extavia za injekciju.

**Mjesto primjene potrebno je redovito mijenjati.** Pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“ te slijedite upute pod „Promjena mjesta primjene“ u Prilogu na kraju ove upute.

#### Trajanje liječenja

Zasada nije poznato koliko dugo treba trajati liječenje lijekom Extavia. **Duljinu liječenja određuje Vaš liječnik skupa s Vama.**

#### Ako primijenite više lijeka Extavia nego što ste trebali

Primjena lijeka Extavia u dozi više puta većoj od preporučene doze za liječenje multiple skleroze nije uzrokovala po život opasne situacije.

- ▶ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako injicirate previše lijeka Extavia ili ga injicirate prečesto.

#### Ako ste zaboravili primijeniti lijek Extavia

Ako ste si zaboravili dati injekciju u odgovarajuće vrijeme učinite to čim se sjetite i potom nastavite sa sljedećom nakon 48 sati.

Nemojte ubrizgati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu pojedinačnu dozu.

#### Ako prestanete primjenjivati lijek Extavia

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako prekinete ili želite prekinuti liječenje. Nije poznato da prekid terapije lijekom Extavia uzrokuje akutne simptome prekida primjene lijeka.

- ▶ U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Extavia može uzrokovati teške nuspojave. Ako se bilo koja od nuspojava pogorša, ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

► **Odmah se obratite liječniku i prestanite koristiti lijek Extavia:**

- ako osjetite simptome kao što su svrbež po cijelom tijelu, oticanje lica i/ili jezika ili iznenadna nedostatak zraka.
- ako se osjećate zamjetno tužnije ili beznadnije nego prije liječenja lijekom Extavia, ili ako počnete razmišljati o samoubojstvu.
- ako primijetite bilo kakvo neobično stvaranje modrica, prekomjerno krvarenje nakon ozljede ili ako Vam se čini da često dobivate infekcije.
- ako osjetite gubitak apetita, umor, osjećaj mučnine, opetovano povraćanje, osobito ako primijetite rašireni svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica ili lako stvaranje modrica.
- ako osjetite simptome poput nepravilnih otkucaja srca, oticanje primjerice gležnjeva ili nogu, ili nedostatak zraka.
- ako primijetite bol u trbuhu koja se širi prema leđima, i/ili osjećate mučninu ili vrućicu.

► **Odmah se obratite svom liječniku:**

- ako dobijete neke ili sve od navedenih simptoma: pjenasta mokraća, umor, oticanje, posebice gležnjeva i kapaka te porast tjelesne težine, budući da to mogu biti znakovi problema s bubrezima.

Na početku liječenja nuspojave su česte, ali općenito se smanjuju uz nastavak liječenja.

Najčešće nuspojave su:

- **Simptomi nalik gripi** kao što su vrućica, zimica, bolni zglobovi, opća slabost, znojenje, glavobolja ili bolovi u mišićima. Ti se simptomi mogu smanjiti uzimanjem paracetamola ili nesteroidnih protuupalnih lijekova kao što je ibuprofen.
- **Reakcije na mjestu primjene.** Simptomi mogu biti crvenilo, oticanje, promjena boje, upala, infekcija, bol, preosjetljivost, oštećenje tkiva (nekroza). Pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“ u dijelu 2 za više informacija i za uputu što učiniti ako osjetite reakciju na mjestu primjene. One se mogu smanjiti korištenjem autoinjektora i izmjenjivanjem mjesta injiciranja. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za više informacija.

Da bi se smanjio rizik od nuspojava na početku liječenja, liječnik bi Vam za početak trebao propisati nisku dozu lijeka Extavia te je postupno povećavati (pogledajte dio 3, „Kako primjenjivati lijek Extavia“).



**Popis nuspojava u nastavku temelji se na izvješćima iz kliničkih ispitivanja s lijekom Extavia te iz nuspojava prijavljenih za lijek nakon stavljanja u promet.**

► **Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- sniženi broj bijelih krvnih stanica (leukocita),
- glavobolja,
- poremećaji sna (nesanica),
- bol u trbuhu,
- moguć porast razine specifičnog jetrenog enzima u krvi (alanin aminotransferaza ili ALT) (utvrđuje se krvnim pretragama),
- osip,
- poremećaj kože,
- bolni mišići (mialgija),
- ukočenost mišića (hipertonija),
- bolni zglobovi (artralgija),
- neodgodiv poriv za mokrenjem (urinarna urgencija),
- reakcija na mjestu primjene (uključujući crvenilo, oticanje, promjenu boje, upalu, bol, infekciju, alergijske reakcije (preosjetljivost)),
- simptomi nalik gripi, bol, vrućica, zimica, nakupljanje tekućine u ruci ili nozi (periferni edem), nedostatak/gubitak snage (astenija).

► **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- otečeni limfni čvorovi (limfadenopatija),
- broj crvenih stanica u krvi mogao bi se smanjiti (anemija),
- štitna žlijezda ne funkcionira kako treba (stvara se premalo hormona) (hipotireoidizam),
- povećanje ili smanjenje tjelesne težine,
- smetenost,
- neuobičajeno brzi otkucaji srca (tahikardija),
- povišeni krvni tlak (hipertenzija),
- moguć porast razine specifičnog jetrenog enzima u krvi (aspartat aminotransferaza ili AST) (utvrđuje se krvnim pretragama),
- nedostatak zraka (dispneja),
- crvenkastožuti pigment (bilirubin) kojeg stvara Vaša jetra mogao bi porasti (to će se vidjeti na krvnim pretragama),
- dijelovi kože ili sluznica koji su oteknuti i obično svrbe (koprivnjača),
- svrbež (pruritus),
- gubitak kose (alopecija),
- menstrualni poremećaji (menoragija),
- teško krvarenje iz maternice (metroragija), posebice između dvije mjesečnice,
- impotencija,
- propadanje kože i oštećenje tkiva (nekroza) na mjestu injiciranja (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“),
- bol u prsnom košu,
- malaksalost.

► **Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):**

- broj trombocita (koje pomažu u zgrušavanju krvi) mogao bi se smanjiti (trombocitopenija),
- određena vrsta masnoća u krvi (triglicerida) mogla bi se povećati (bit će vidljivo na krvnim pretragama), pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“,
- pokušaj samoubojstva,
- promjene raspoloženja,
- konvulzije,
- specifičan jetreni enzim (gama glutamiltransferaza) kojeg stvara Vaša jetra, mogao bi porasti (to će se vidjeti na krvnim pretragama),
- upala jetre (hepatitis),
- promjena boje kože,
- problemi s bubrežima, uključujući stvaranje ožiljaka (glomeruloskleroza) što može smanjiti funkciju Vaših bubrega.

► **Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):**

- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitičko-uremijski sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam na pretragama može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- ozbiljne alergijske (anafilaktičke) reakcije,
- štitna žlijezda ne funkcionira pravilno (poremećaji štitnjače), stvara se previše hormona (hipertireoidizam),
- težak gubitak apetita koji vodi do gubitka tjelesne težine (anoreksija),
- bolest srčanog mišića (kardiomiopatija),
- iznenadni nedostatak zraka (bronhospazam),
- upala gušterače (pankreatitis), pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“,
- jetra ne radi kako treba (oštećenje jetre, uključujući hepatitis, zatajenje jetre).

► **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- razgradnja crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija),
- mogu se razviti problemi s malim krvnim žilama kada se koriste lijekovi kao što je Extavia (sindrom povećane propusnosti sistemskih kapilara),
- depresija, tjeskoba,
- omaglica,
- nepravilni, ubrzani otkucaji ili osjećaj lupanja srca (palpitacije),
- crvenilo i/ili navale crvenila u licu zbog širenja krvnih žila (vazodilatacija),
- jako suženje krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća (plućna arterijska hipertenzija). Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja lijekom Extavia.
- mučnina,
- povraćanje,
- proljev,
- osip, crvenilo kože lica, bol u zglobovima, vrućica, slabost i ostalo uzrokovano lijekom (lupus eritematosus uzrokovan lijekom),
- menstrualni poremećaji,
- znojenje.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Extavia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne zamrzavati.

Nakon pripreme otopine treba je odmah upotrijebiti. Međutim, ako ne možete to učiniti, ostat će iskoristiva tijekom sljedeća 3 sata ako se drži u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da sadrži čestice ili je promijenjene boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Extavia sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1b. Svaka bočica sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) interferona beta-1b po bočici. Nakon pripreme za primjenu svaki mililitar sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b.
- Drugi sastojci su
  - u prašku: manitol i ljudski albumin.
  - u otapalu: natrijev klorid, voda za injekciju.

Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži derivat prirodne lateks gume. Stoga, zatvarač vrha može sadržavati prirodnu lateks gumu.

### Kako Extavia izgleda i sadržaj pakiranja

Extavia je prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do bjelkaste boje.

Extavia prašak pakiran je u bočici od 3 mililitra.

Otapalo je bistra/bezbojna otopina.

Otapalo za lijek Extavia nalazi se u napunjenoj štrcaljki volumena 2,25 ml i sadrži 1,2 ml otopine natrijevog klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/V) za injekciju.

Extavia je dostupna u veličinama pakiranja od:

- 5 bočica interferona beta-1b i 5 napunjenih štrcaljki koje sadrže otapalo.
- 14 bočica interferona beta-1b i 14 napunjenih štrcaljki koje sadrže otapalo.
- 15 bočica interferona beta-1b i 15 napunjenih štrcaljki koje sadrže otapalo.
- 14 bočica interferona beta-1b i 15 napunjenih štrcaljki koje sadrže otapalo.
  
- 3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 (3x14) bočice interferona beta-1b i 42 (3x14) napunjene štrcaljke koje sadrže otapalo.
- 3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 45 (3x15) bočica interferona beta-1b i 45 (3x15) napunjenih štrcaljki koje sadrže otapalo.
- 3-mjesečno višestruko pakiranje koje sadrži 42 (3x14) bočice interferona beta-1b i 45 (3x15) napunjenih štrcaljki koje sadrže otapalo.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Dodatak: POSTUPAK SAMOINJICIRANJA**

Sljedeće upute i slike objašnjavaju Vam kako ćete sami pripremiti lijek Extavia za injekciju i kako si injicirati lijek Extavia. Molimo pažljivo pročitajte upute i pridržavajte ih se korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pomoći će Vam da naučite postupak samoinjiciranja. Ne pokušavajte sami primijeniti lijek dok niste sigurni da ste razumjeli kako pripremiti otopinu za injekciju i kako si je sami dati.

### **DIO 1: UPUTE KORAK PO KORAK**

U uputama su navedeni sljedeći glavni koraci:

- A) Opći savjet**
- B) Priprema za injiciranje**
- C) Priprema i izvlačenje otopine za injekciju, korak po korak**
- D) Ručno davanje injekcije (za davanje injekcije ExtaviPro 30G autoinjektora pogledajte upute za uporabu priložene uz autoinjektor)**

#### **A) Opći savjeti**

- **Važan je dobar početak!**

Otkrit ćete da ovaj postupak unutar nekoliko tjedana liječenja postaje dio Vaše svakodnevnice. U početku će Vam možda pomoći sljedeće:

- Nađite prikladno stalno mjesto za čuvanje lijeka Extavia i ostalog potrebnog pribora izvan pogleda i dohvata djece na mjestu gdje ćete ih lako naći.  
Za pojedinosti o uvjetima čuvanja pogledajte dio 5 Upute o lijeku, „Kako čuvati lijek Extavia“.
- Nastojte si davati injekciju u isto vrijeme svakoga dana. Tako ćete lakše zapamtiti i lakše planirati razdoblje u kojem Vas nitko neće ometati.  
Pogledajte dio 3 Upute o lijeku, „Kako primjenjivati lijek Extavia“, za više pojedinosti o tome kako primjenjivati lijek Extavia.
- Pripremite svaku dozu tek kad ste spremni za injekciju. Nakon miješanja lijeka Extavia injekciju je potrebno odmah primijeniti (ako se ovaj lijek ne upotrijebi odmah, pogledajte dio 5 Upute o lijeku, „Kako čuvati lijek Extavia“).

#### • **Važne stvari koje morate zapamtiti**

- Budite dosljedni – primjenjujte ovaj lijek kako je opisano u dijelu 3 upute, „Kako primjenjivati lijek Extavia“. Uvijek dvaput provjerite dozu koju primjenjujete.
- Držite štrcaljke i otpadni materijal izvan pogleda i dohvata djece; ako je moguće, čuvajte potrebne zalihe pod ključem.
- Nikada ne upotrebljavajte ponovno igle i štrcaljke.
- Uvijek upotrebljavajte sterilne (aseptičke) tehnike injiciranja koje su opisane u nastavku.
- Uvijek odložite iskorištene štrcaljke u odgovarajuću posudu za otpad.

## **B) Priprema za injiciranje**

### **• Odabir mjesta injiciranja**

Prije pripreme injekcije odlučite se za mjesto injiciranja. Trebate injicirati lijek u masno tkivo između kože i mišića (to jest, potkožno, otprilike 8 mm do 12 mm pod kožu). Najbolja mjesta za injiciranje su tamo gdje je koža opuštena i mekana te daleko od zglobova, živaca i kostiju, na primjer područje trbuha, nadlaktica, natkoljenica ili stražnjica.

#### **Važno:**

Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži derivat prirodne lateks gume. Stoga, zatvarač vrha može sadržavati prirodnu lateks gumu. Ako ste alergični na lateks, obratite se svom liječniku prije nego što primijenite lijek Extavia.

Izbjegavajte dijelove tijela na kojima osjećate izbočine, kvрге, tvrde čvorove, bol ili dijelove tijela koji su promijenili boju, koji su mlohavi, imaju kraste ili oštećenja kože. Razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom o ovim ili drugim Vama neuobičajenim stanjima.

Kod svake injekcije mijenjajte mjesto injiciranja. Ukoliko je neka područja teško dosegnuti, možda će Vam prilikom injiciranja trebati pomoć člana obitelji ili prijatelja. Ako slijedite redoslijed opisan na kraju Dodatka (pogledajte Dio II „Promjena mjesta primjene injekcije“) na mjesto prvog injiciranja vratit ćete se nakon 8 injekcija (16 dana). To će svakom mjestu injiciranja dati priliku da se potpuno oporavi prije nove injekcije.

Molimo pogledajte raspored rotacije na kraju upute za samoinjiciranje kako biste naučili kako treba izabrati mjesto injiciranja. Također je uključen i primjer bilježenja podataka o injiciranju (pogledajte dodatak Dio III). Tako biste trebali dobiti uvid kako možete bilježiti podatke o mjestu i datumu injiciranja.

### **• Lijek**

Trebat će Vam lijek:

- 1 bočica lijeka Extavia (s praškom za otopinu za injekciju)
- 1 napunjena štrcaljka otapala za lijek Extavia (otopina natrijevog klorida)

Za pripremu otopine i injiciranje lijeka trebat ćete koristiti ExtaviPro 30G set za primjenu (nabavlja se zasebno od lijeka), koji sadrži sljedeće komponente i upute za njihovo korištenje:

- Nastavke za bočicu za korištenje tijekom pripreme Vašeg lijeka
- Igle veličine 30 G za injiciranje Vašeg lijeka
- Tupfere natopljene alkoholom

Trebat će Vam i spremnik za odlaganje korištenih štrcaljki i igala.

Igle veličine 30 G priložene uz set za primjenu ovog lijeka mogu se koristiti za ručno ubrizgavanje **III** s autoinjektorom ExtaviPro 30G.

Za dezinfekciju kože upotrijebite odgovarajuće dezinfekcijsko sredstvo koje Vam preporuči ljekarnik.

### C) Priprema i izvlačenje otopine za injekciju, korak po korak



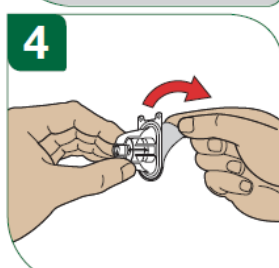
1 – Temeljito operite ruke sapunom i vodom prije početka tog postupka.



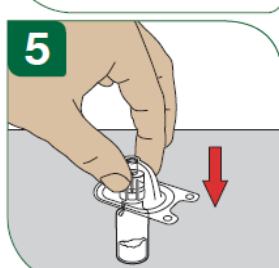
2 – Skinite “flip off” kapicu s bočice lijeka Extavia. Najbolje je upotrijebiti palac umjesto nokta, jer Vam se nokat može slomiti. Stavite bočicu na stol.



3 – Obrisite vrh bočice tupferom natopljenim alkoholom, pomičući tupfer samo u jednom smjeru. Ostavite tupfer na vrhu bočice.



4 – Odljepite i skinite pokrov s pakiranja nastavka za bočicu. **Ne vadite nastavak za bočicu iz pakovanja.**

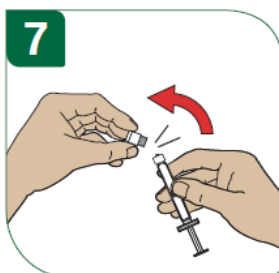


5 – Maknite tupfer s vrha bočice. Upotrijebite pakovanje da biste rukovali nastavkom za bočicu. Pričvrstite ga na bočicu tako da ga gurnete prema dolje dok nastavak za bočicu ne prodre kroz vrh bočice i učvrsti se oko njega.



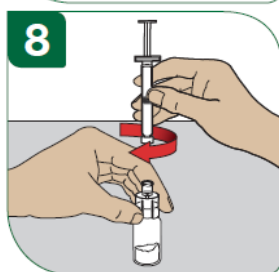
6 – Čvrsto držeći rubove, maknite i odložite pakovanje pazeći da nastavak ostane na bočici.





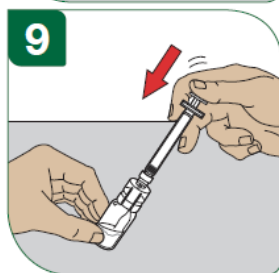
7 – Izvadite napunjenu štrcaljku s otapalom iz pakovanja. Odlomite i bacite vrh štrcaljke.

**Napomena:** Pritom pazite da ne dotaknete otkriveni vrh štrcaljke. Ne gurajte klip.



8 – Čvrsto držeći bočicu i nastavak, pričvrstite štrcaljku na nastavak za bočicu tako da je do kraja navijete.

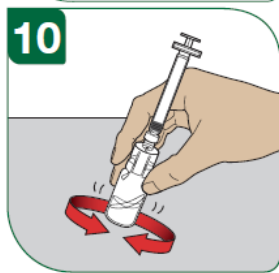
Tako ćete dobiti sklop štrcaljke i bočice.



9 – Držite sklop štrcaljke i bočice pod blagim kutem. Polako gurnite klip prema dolje tako da se tekućina slijeva po unutrašnjosti bočice.

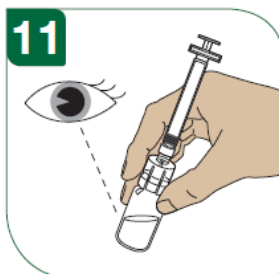
Premjestite **svo** otapalo u bočicu.

**Napomena:** Ne tresite bočicu budući da to može uzrokovati prekomjerno pjenjenje.



10 – Držite bočicu između palca i ostalih prstiju. Lagano vrtite sklop štrcaljke i bočice dok se prašak u potpunosti ne otopi.

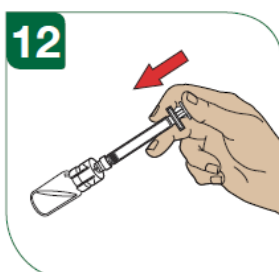
**Napomena:** Ne tresite bočicu.



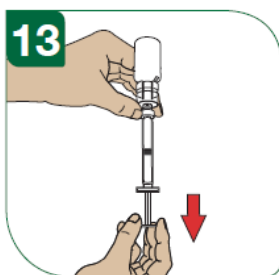
11 - Pažljivo pregledajte otopinu. Treba biti bistra i bez čestica.

**Napomena:** Ako je otopina promijenila boju ili sadrži čestice, odbacite ju i počnite ponovno s novom štrcaljkom i bočicom iz pakiranja.

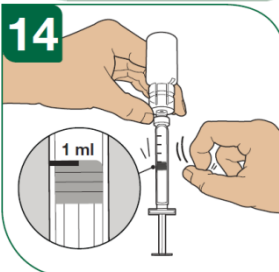
Ako ima previše pjene – što se može dogoditi ako se bočica trese ili okreće presnažno – ostavite bočicu sa strane sve dok se pjena ne slegne.



12 – Provjerite da je klip gurnut do kraja prije nego što prijedete na sljedeći korak, budući da je moguće da se pomakne.

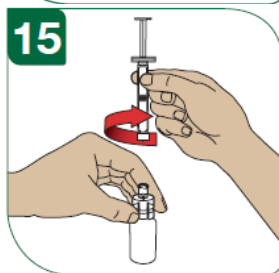


13 – Okrenite sklop štrcaljke i bočice tako da bočica bude na vrhu. Polako povucite klip kako biste uvukli svu otopinu u štrcaljku.

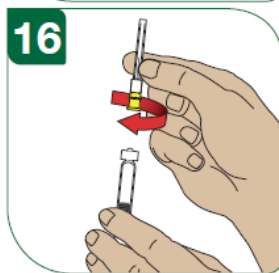


14 -Uklonite sve suvišne mjehuriće zraka laganim tapkanjem štrcaljke. Pogurnite klip na oznaku za **1 ml** (ili do volumena kojeg je propisao Vaš liječnik).

**Napomena:** Možda će trebati klip pomaknuti naprijed-nazad nekoliko puta da biste bili sigurni da nema mjehurića zraka i da je u štrcaljki 1 ml otopine.



15 – Odvijte štrcaljku, ali nastavak ostavite na bočici. Odložite bočicu i preostalu neiskorištenu količinu otopine u posudu za otpad.



16 - Izvadite iglu iz omota i čvrsto je navijte na vrh štrcaljke.



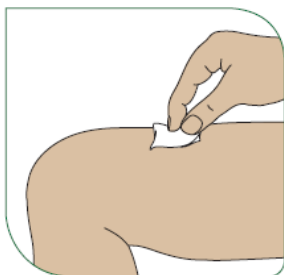
17 – Ostavite zatvarač na igli. Sada ste spremni za ručno injiciranje ili uporabu ExtaviPro 30G autoinjektora za primjenu lijeka Extavia.

### **Čuvanje nakon pripreme**

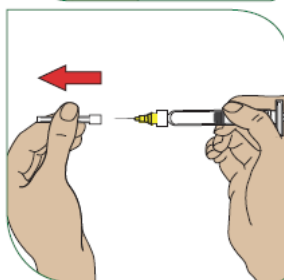
Ako iz nekog razloga ne možete odmah injicirati lijek Extavia, pripremljenu otopinu možete držati u hladnjaku do 3 sata prije primjene. Ne zamrzavajte otopinu i ne čekajte dulje od 3 sata da biste je injicirali. **Ako prođe više od 3 sata, bacite lijek i pripremite novu injekciju.** Kada želite primijeniti otopinu, zagrijte je tako da držite štrcaljku ili bočicu u rukama prije injiciranja da biste izbjegli bol.

**D) Ručno davanje injekcije (za davanje injekcije pomoću autoinjektora ExtaviPro 30G, pročitajte upute za uporabu priložene uz autoinjektor)**

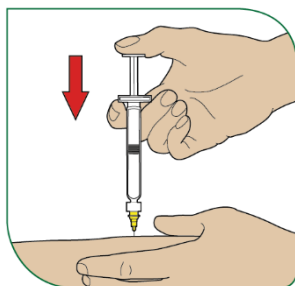
1 - Odaberite mjesto injiciranja (vidjeti dio „Odabir mjesta injiciranja“ i dijagram na kraju ove Upute) te zabilježite mjesto u svojim bilješkama o primjeni injekcije.



2 - Upotrijebite tupfer natopljen alkoholom da biste obrisali kožu na mjestu injiciranja. Neka se koža osuši na zraku. Bacite tupfer.



3 - Uklonite zatvarač s igle povlačenjem, a ne okretanjem.



4 – Tamo gdje je to moguće lagano uhvatite kožu oko dezinficiranog mjesta injiciranja (da biste ju blago podigli).

5 - Držeći štrcaljku kao olovku ili pikado strelicu, gurnite iglu ravno u kožu pod kutom od 90° brzim, čvrstim pokretom.

6 – Injicirajte lijek (gurajući klip polako i ravnomjerno do kraja dok se ne štrcaljka ne isprazni).

7 - Bacite štrcaljku u posudu za otpad.

## DIO II: PROMJENA MJESTA INJICIRANJA

Morate odabrati novo mjesto za svaku injekciju kako bi se području omogućilo dovoljno vremena da se oporavi te pomoglo spriječiti infekciju. Savjet o tome koja područja tijela odabrati dan je u prvom dijelu ovog Dodatka. Dobro je odabrati mjesto injiciranja prije same pripreve injekcije. Raspored prikazan na donjem dijagramu pomoći će Vam da pravilno mijenjate mjesta injiciranja. Primjerice, dajte prvu injekciju u desnu stranu trbuha, a potom odaberite lijevu stranu za drugu injekciju; zatim se pomaknite na desno bedro za treću injekciju i tako sve kroz dijagram dok niste iskoristili sva prikladna područja. Zabilježite gdje ste si i kada dali posljednju injekciju. Jedan je od načina kako to možete raditi na priloženom predlošku za bilješke o injiciranju.

Pridržavanjem ovog rasporeda vraćate se na područje gdje ste dali prvu injekciju (primjerice, na desnoj strani trbuha) nakon 8 injekcija (16 dana). To se naziva ciklus promjene. Na našem ogleđnom rasporedu svako je područje podijeljeno u 6 područja injiciranja (što ukupno čini 48 mjesta za injiciranje), lijevi i desni: gornji, srednji i donji dio svakog područja. Ako se vraćate na područje nakon jednog ciklusa rotacije odaberite najdalje mjesto injiciranja unutar tog područja. Ako je područje bolno, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom o odabiru drugog područja za injiciranje.

### Raspored promjene

Kako bismo Vam pomogli da pravilno mijenjate mjesta injiciranja, preporučamo da vodite bilješke o datumu i mjestu injiciranja. Možete koristiti sljedeći raspored izmjenjivanja.

Redom prođite kroz svaki ciklus. Svaki ciklus sastoji se od 8 injekcija (16 dana) koje se redom daju od područja 1 do područja 8. Pridržavanjem ovog slijeda svakom ćete području omogućiti oporavak prije davanja druge injekcije.

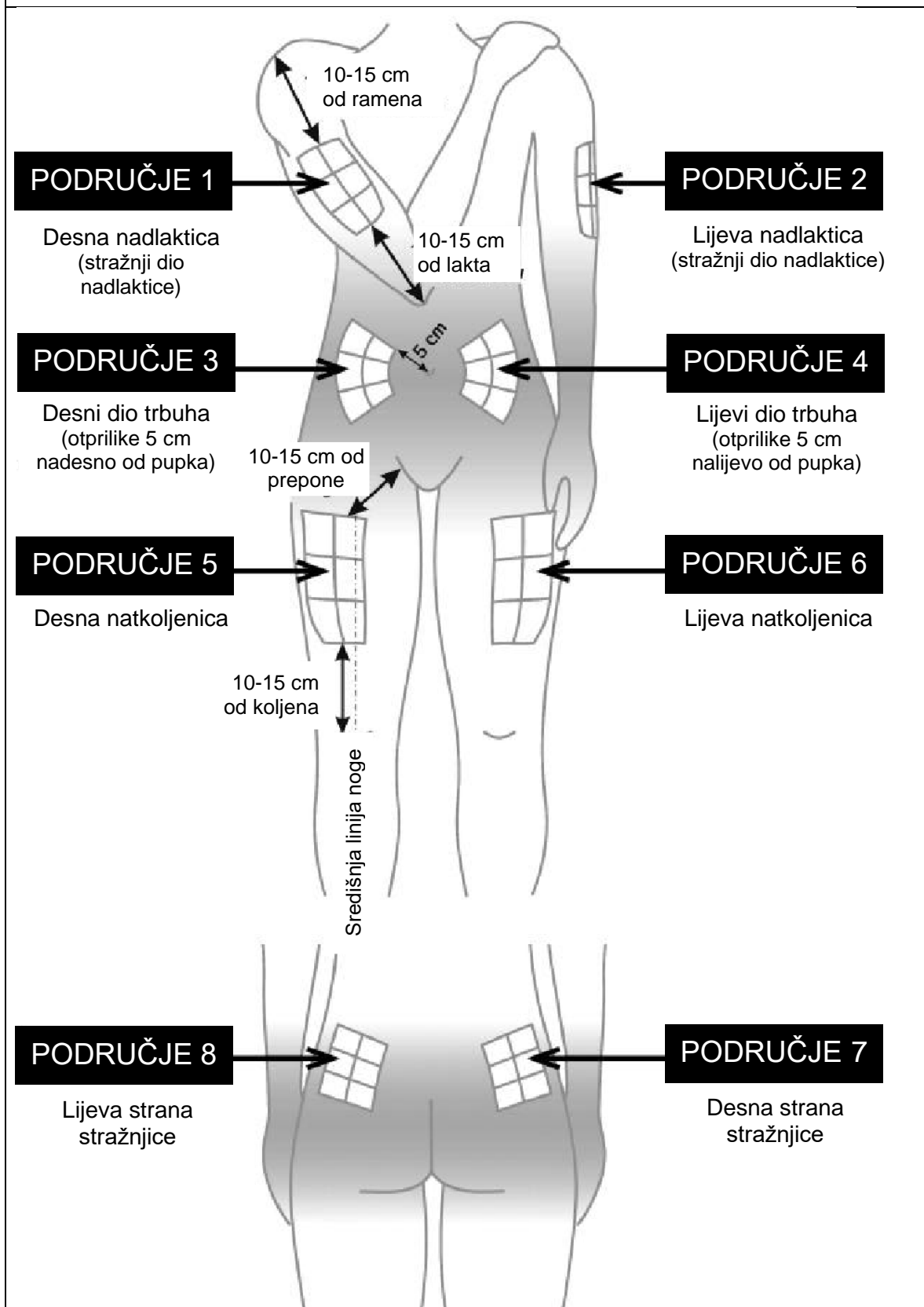
- |                            |                                    |
|----------------------------|------------------------------------|
| <b>1. ciklus promjene:</b> | Gornji lijevi dio svakog područja  |
| <b>2. ciklus promjene:</b> | Donji desni dio svakog područja    |
| <b>3. ciklus promjene:</b> | Srednji lijevi dio svakog područja |
| <b>4. ciklus promjene:</b> | Gornji desni dio svakog područja   |
| <b>5. ciklus promjene:</b> | Donji lijevi dio svakog područja   |
| <b>6. ciklus promjene:</b> | Srednji desni dio svakog područja  |

### **DIO III: Bilješke o injiciranju lijeka EXTAVIA**

#### **Upute za praćenje mjesta i datuma injiciranja**

- Započnite sa svojom prvom injekcijom (ili Vašom zadnjom injekcijom ako niste novi korisnik lijeka Extavia).
- Odaberite mjesto injiciranja. Ukoliko već primjenjujete lijek Extavia započnite s područjem koje nije bilo korišteno u posljednjem ciklusu promjene (odnosno u posljednjih 16 dana).
- Nakon injiciranja unesite mjesto i datum injiciranja u tablicu praćenja injiciranja (pogledajte primjer: „Bilježenje mjesta i datuma primjene injekcije“).

**RASPORED PROMJENE MJESTA PRIMJENE:**



**PRIMJER BILJEŠKI O PRIMJENI LIJEKA:**

**Bilježenje mjesta i datuma primjene injekcije**

The diagram illustrates various injection sites on a human body. Each site is marked with a grid and a handwritten date. Measurements are provided for each site:

- Desna nadlaktica:** 10-15 cm od ramena. Grid dates: 04/12, 20/12.
- Lijeva nadlaktica:** 10-15 cm od lakta. Grid date: 06/12.
- Desni dio trbuha:** 5 cm from the midline. Grid date: 08/12.
- Lijevi dio trbuha:** 5 cm from the midline. Grid date: 10/12.
- Desna natkoljenica:** 10-15 cm od prepone. Grid date: 12/12.
- Lijeva natkoljenica:** 10-15 cm od prepone. Grid date: 14/12.
- Lijeva strana stražnjice:** 10-15 cm od koljena, Središnja linija noge. Grid date: 18/12.
- Desna strana stražnjice:** 10-15 cm od koljena, Središnja linija noge. Grid date: 16/12.