

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Extavia 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Extavia bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) recombinant interferon bèta-1b per flacon*.

Na reconstitutie bevat elke ml 250 microgram (8,0 miljoen IE) recombinant interferon bèta-1b.

* geproduceerd door genetische manipulatie van *Escherichia coli*.stam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder - wit tot gebroken wit van kleur.

Oplosmiddel - heldere/kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Extavia is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Patiënten met een eenmalig demyeliniserend voorval met een actief ontstekingsproces dat ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroiden te verantwoorden als alternatieve diagnose is uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een hoog risico hebben om klinisch definitieve multiple sclerose te ontwikkelen (zie rubriek 5.1).
- Patiënten met relapsing remitting multiple sclerose en twee of meer recidieven gedurende de laatste twee jaar.
- Patiënten met secundair progressieve multiple sclerose bij wie de ziekte aantoonbaar actief is, dat wil zeggen recidiveert.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Extavia dient te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts die met de behandeling van de ziekte vertrouwd is.

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12-17 jaar

De aanbevolen dosis Extavia bedraagt 250 microgram (8,0 miljoen IE), die in 1 ml van de gereconstitueerde oplossing zit (zie rubriek 6.6), en die om de dag subcutaan moet worden ingespoten.

In het algemeen wordt bij aanvang van de behandeling dosistitratie aanbevolen.

Gestart dient te worden met 62,5 microgram (0,25 ml) subcutaan om de dag, langzaam verhoogd naar een dosis van 250 microgram (1,0 ml) om de dag (zie Tabel A). De titratieperiode kan worden aangepast indien een significante ongewenste reactie optreedt. Voor een adequate werkzaamheid, dient een dosis van 250 microgram (1,0 ml) om de dag te worden bereikt.

Tabel A Schema voor dosistitratie*

Behandeldag	Dosis	Volume
1, 3, 5	62,5 microgram	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgram	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgram	0,75 ml
≥ 19	250 microgram	1,0 ml

* De titratieperiode kan worden aangepast als een significante ongewenste reactie optreedt.

De optimale dosis is nog niet volledig opgehelderd.

Momenteel is het niet bekend hoe lang de patiënt behandeld moet worden. Uit gecontroleerd klinisch onderzoek zijn over maximaal 5 jaar follow-up-gegevens afkomstig over patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose en over maximaal 3 jaar over patiënten met secundair progressieve multiple sclerose. Voor relapsing-remitting multiple sclerose, is effectiviteit voor de eerste twee jaar aangetoond. De beschikbare gegevens voor de extra 3 jaar wijzen op een aanhoudende werkzaamheid van de behandeling met Extavia gedurende de gehele periode.

Voor patiënten met een eenmalig klinisch voorval wijzend op multiple sclerose, is de werkzaamheid van een behandeling gedurende een periode van drie jaar aangetoond.

De behandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose bij wie zich in de voorafgaande 2 jaar minder dan 2 recidieven hebben voorgedaan of bij patiënten met secundair progressieve multiple sclerose bij wie de ziekte in de voorgaande 2 jaar niet actief geweest is.

Indien de patiënt niet reageert, bv. als er gedurende 6 maanden een constante progressie op de 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) optreedt, of behandeling met ten minste 3 adrenocorticotroop hormoon (ACTH)- of corticosteroïdkuren gedurende een periode van één jaar noodzakelijk is ondanks de Extavia-therapie, dient de behandeling met Extavia te worden gestaakt.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen formele klinische studies of farmacokinetische studies uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte gepubliceerde gegevens suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij adolescenten tussen 12 en 17 jaar die om de dag subcutaan Extavia 8,0 miljoen IE kregen toegediend, lijkt op het profiel dat bij volwassenen is waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Extavia bij kinderen jonger dan 12 jaar en Extavia dient daarom bij deze populatie niet te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing dient om de dag subcutaan te worden geïnjecteerd.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor een natuurlijk of recombinant interferon bèta, humane albumine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Patiënten met gedecompenseerde leverziekte (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuunsysteemaandoeningen

De toediening van cytokinen aan patiënten met een reeds bestaande monoklonale gammopathie is in verband gebracht met de ontwikkeling van systemisch capillaire-lek-syndroom met shock-achtige symptomen en fatale afloop.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gevallen van pancreatitis werden waargenomen bij gebruik van Extavia, vaak gepaard gaand met hypertriglyceridemie.

Zenuwstelselaandoeningen

Extavia dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met vroegere of actuele depressieve stoornissen en in het bijzonder bij patiënten met zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Het is bekend dat depressie en zelfmoordgedachten in toenemende mate voorkomen bij de multipale sclerose populatie en in associatie met interferon gebruik. Patiënten die met Extavia worden behandeld dienen te worden aangeraden elk symptoom van depressie en/of zelfmoordgedachten onmiddellijk aan de voorschrijvende arts te melden. Patiënten die een depressie vertonen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Extavia en dienen passend te worden behandeld. Staken van de behandeling met Extavia dient te worden overwogen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.8).

Extavia dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie, bij patiënten die behandeld worden met anti-epileptica, en in het bijzonder bij patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is met anti-epileptica (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Dit geneesmiddel bevat humaan albumine en daarom brengt het een mogelijk risico van overdracht van virusziekten met zich mee. Een risico van het overbrengen van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob kan niet worden uitgesloten.

Laboratoriumonderzoek

Het verdient aanbeveling bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierdisfunctie regelmatig of wanneer klinisch geïndiceerd schildklierfunctietests te verrichten.

Behalve de onderzoeken die normaalgesproken nodig zijn voor de controle van patiënten met multipale sclerose, worden ook voorafgaand aan het starten met de behandeling en met een regelmatige interval na starten met de behandeling met Extavia, en daarna periodiek bij het ontbreken van klinische symptomen de volgende onderzoeken aanbevolen: volledig bloedbeeld en differentiële witte bloedceltellingen, trombocytentelling en bloedchemie, inclusief leverfunctie (bv. aspartaataminotransferase serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT), alanineaminotransferase serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT) en gammaglutamyltransferase).

Voor patiënten met anemie, trombocytopenie of leukopenie (alleen of in enige combinatie) kan een intensievere controle van het volledige bloedbeeld, met differentiële en trombocytentellingen noodzakelijk zijn. Patiënten die neutropenie ontwikkelen, moeten zorgvuldig worden bewaakt op het ontwikkelen van koorts of een infectie. Er zijn meldingen geweest van trombocytopenie, met sluipe dalingen van het aantal trombocyten.

Lever- en galaandoeningen

Asymptomatische verhogingen van serumtransaminases, in de meeste gevallen licht van aard en van korte duur, kwamen zeer vaak voor bij patiënten die tijdens klinisch onderzoek met Extavia werden behandeld. Net als bij andere bèta interferonen zijn gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder leverfalen, gemeld bij patiënten die met Extavia worden behandeld. De ernstigste gevallen kwamen dikwijls voor bij patiënten die aan andere geneesmiddelen of stoffen waren blootgesteld waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met hepatotoxiciteit of in aanwezigheid van comorbide, medische aandoeningen (bijvoorbeeld een metastaserende, maligne ziekte, ernstige infectie en sepsis, alcoholmisbruik).

De patiënt moet worden geobserveerd op tekenen van leverbeschadiging. Het optreden van verhogingen van serumtransaminases zou moeten leiden tot nauwkeurige begeleiding en onderzoek. Staken van de therapie met Extavia moet worden overwogen indien de waarden significant stijgen of met klinische symptomen zoals geelzucht in verband zijn gebracht. Indien er geen klinische aanwijzingen zijn dat de lever beschadigd is en als de leverenzymen genormaliseerd zijn, kan overwogen worden opnieuw met de behandeling te beginnen. De leverfuncties dienen in dit geval regelmatig te worden gecontroleerd.

Trombotische microangiopathie (TMA) en hemolytische anemie (HA)

Bij gebruik van interferon bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, parese) en nierinsufficiëntie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA zijn verlaagde trombocytentelling, verhoogde serumlactaatdehydrogenase (LDH) als gevolg van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloedfilm. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloedfilms en nierfunctie aanbevolen. Bovendien zijn er bij interferon bèta-producten gevallen gemeld van HA die niet geassocieerd zijn met TMA, waaronder immuun-HA. Er zijn levensbedreigende en fatale gevallen gemeld. Gevallen van TMA en/of HA zijn gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen enkele weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta optreden. Als TMA en/of HA wordt gediagnosticeerd en een relatie met Extavia wordt vermoed, is een snelle behandeling (waarbij in het geval van TMA plasmawisseling moet worden overwogen) vereist en wordt onmiddellijk staken van Extavia aanbevolen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden en zorgvuldige controle moet worden overwogen bij het toedienen van interferon bèta aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Nefrotisch syndroom

Gevallen van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën waaronder collaberende focale segmentale glomerulosclerose (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGN) zijn gemeld tijdens de behandeling met interferon bèta producten. Gevallen werden op verschillende momenten tijdens de behandeling gemeld en kunnen zich na verscheidene jaren van behandeling met interferon bèta voordoen. Periodieke controle van vroege verschijnselen of klachten, bijv. oedeem, proteinurie en verminderde nierfunctie, wordt aanbevolen, met name bij patiënten met een hoger risico op nierziekte. Directe behandeling van nefrotisch syndroom is vereist en het stopzetten van de behandeling met Extavia moet worden overwogen.

Hartaandoeningen

Extavia dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening. Patiënten met reeds bestaande ernstige hartziekten, zoals decompensatio cordis, coronairlijden of aritmie, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verslechtering van hun hartaandoening, met name tijdens het starten van de behandeling met Extavia.

Hoewel Extavia geen bekende direct-werkende cardiale toxiciteit heeft, kunnen symptomen van het griepachtig syndroom die samenhangen met bèta-interferonen voor patiënten met een reeds bestaande ernstige hartziekte belastend zijn. Tijdens de post-marketing periode zijn zeer zelden meldingen ontvangen van een tijdelijke verslechtering van de cardiale toestand aan het begin van de behandeling met Extavia bij patiënten met een reeds bestaande ernstige hartziekte.

Gevallen van cardiomyopathie zijn gerapporteerd. Als dit optreedt en er een relatie met Extavia wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt.

Overgevoeligheidsreacties

Er kunnen ernstige overgevoeligheidsreacties (ernstige acute bijwerkingen zoals bronchospasme, anafylaxie en urticaria) optreden. Als de bijwerkingen ernstig zijn, moet de behandeling met Extavia worden gestaakt en moet de juiste medische interventie plaatsvinden.

Reacties op de injectieplaats

Bij patiënten die Extavia gebruiken, zijn ook reacties op de injectieplaats, inclusief infectie op de injectieplaats en necrose op de injectieplaats, gemeld (zie rubriek 4.8). Necrose op de injectieplaats kan omvangrijk zijn, en zowel de spierfascie als het vetweefsel kunnen erbij betrokken zijn en daarom kan dit littekenvorming tot gevolg hebben. Débridement en, minder vaak, huidtransplantatie kunnen in zeldzame gevallen noodzakelijk zijn en de genezing kan tot 6 maanden duren.

Als de patiënt een huidbeschadiging opmerkt, die kan samenhangen met zwelling of afvoer van vocht van de injectieplaats, moet de patiënt het advies krijgen zijn/haar arts te raadplegen voordat de injecties met Extavia worden gecontinueerd.

Als de patiënt meerdere laesies heeft, moet er worden gestopt met Extavia worden gestaakt totdat genezing is opgetreden. Patiënten met een enkele laesie kunnen doorgaan met het gebruik van Extavia mits de necrose niet te uitgebreid is, omdat bij sommige patiënten tijdens het gebruik van Extavia genezing van de necrose op de injectieplaats is opgetreden.

Om het risico van infectie en necrose op de injectieplaats te minimaliseren moet patiënten worden geadviseerd:

- een aseptische injectietechniek te gebruiken
- de injectieplaatsen bij elke dosis af te wisselen

De incidentie van injectieplaatsreacties kan verlaagd worden door het gebruik van een auto-injector. In het kernonderzoek van patiënten met een eenmalig klinisch voorval wijzend op multipale sclerose werd bij de meeste patiënten een auto-injector gebruikt. Er werden in dit onderzoek minder vaak injectieplaatsreacties en necrose waargenomen dan in de andere kernonderzoeken.

De procedure voor het zelf toedienen door de patiënt moet periodiek worden beoordeeld, met name als er reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten bestaat het gevaar van immunogeniciteit. In gecontroleerd klinisch onderzoek werden elke 3 maanden serummonsters verzameld voor het controleren op de ontwikkeling van antilichamen tegen Extavia.

In de verschillende gecontroleerde klinische onderzoeken ontwikkelde zich in het serum van tussen 23% en 41% van de patiënten een voor interferon bèta-1b neutraliserende activiteit, bevestigd door op zijn minst twee opeenvolgende positieve titers. Bij tussen 43% en 55% van deze patiënten veranderde dit in een stabiele antilichaam-negatieve toestand (op basis van twee opeenvolgende negatieve titers) in de aansluitende observatieperiode van het betreffende onderzoek.

Het ontstaan van neutraliserende activiteit is geassocieerd met een vermindering van de klinische werkzaamheid uitsluitend met betrekking tot de recidiefactiviteit. Sommige analyses duiden er op dat dit effect bij patiënten met hoge titers neutraliserende activiteit duidelijker aanwezig zou kunnen zijn.

In het onderzoek bij patiënten met een eenmalig klinisch voorval wijzend op multipale sclerose werd neutraliserende activiteit, om de 6 maanden gemeten, ten minste eenmaal waargenomen bij 32% (89) patiënten direct behandeld met Extavia. 60% (53) van deze patiënten keerde terug naar de negatieve status gebaseerd op de laatste beschikbare evaluatie binnen de periode van 5 jaar. Binnen deze onderzoeksperiode werd de ontwikkeling van neutraliserende activiteit gerelateerd aan een significante toename van nieuwe, actieve laesies en T2-laesievolume bij magnetic resonance imaging. Echter, dit leek niet geassocieerd te zijn met een vermindering in klinische werkzaamheid (wat betreft tijd tot klinisch definitieve multipale sclerose [CDMS], tijd tot bevestigde EDSS progressie en het aantal recidieven).

Er zijn geen nieuwe ongewenste voorvallen in verband gebracht met de ontwikkeling van de neutraliserende activiteit.

Er is *in vitro* aangetoond dat er een kruisreactie optreedt tussen Extavia en natuurlijk interferon bèta. Er is echter geen *in vivo* onderzoek gedaan en de klinische relevantie is niet duidelijk.

Er is weinig bekend over patiënten die een neutraliserende activiteit hebben ontwikkeld en de Extavia-behandeling hebben afgemaakt.

De beslissing om de behandeling voort te zetten of te staken moet gebaseerd zijn op de klinische activiteit van de ziekte in plaats van op de status van de neutraliserende activiteit.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Personen met een overgevoeligheid voor latex

Het verwijderbare beschermkapje van de voorgevulde injectiespuit van Extavia bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Hoewel er geen natuurlijk latexrubber in het beschermkapje is aangetroffen, is het veilige gebruik van de voorgevulde injectiespuit van Extavia niet onderzocht bij personen met een overgevoeligheid voor latex en er is daarom een mogelijk risico op overgevoeligheidsreacties dat niet volledig uitgesloten kan worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Het effect van het om de dag toedienen van 250 microgram (8,0 miljoen IE) Extavia op het geneesmiddelenmetabolisme van patiënten met multipale sclerose is onbekend. Corticosteroïd- of ACTH-behandeling van recidieven gedurende een periode tot 28 dagen, werd goed verdragen door patiënten die Extavia kregen toegediend.

Vanwege het gebrek aan klinische ervaring bij patiënten met multipale sclerose wordt het gebruik van Extavia samen met andere immunomodulatoren dan corticosteroïden of ACTH niet aangeraden.

Er is gerapporteerd dat interferonen de activiteit van levercytochroom P450-afhankelijke enzymen verminderen bij mens en dier. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Extavia wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die grotendeels van het levercytochroom P450-systeem afhankelijk zijn voor hun klaring, b.v. anti-epileptica. Bij comedatie die een effect heeft op het hematopoëtisch systeem, dient men extra voorzichtigheid te betrachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) uit interferon bèta-zwangerschapsregisters, nationale registers en postmarketingervaring duidt niet op aanwijzingen voor een verhoogd risico op belangrijke aangeboren afwijkingen, na blootstelling vóór de conceptie of blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

De duur van de blootstelling tijdens het eerste trimester is echter onzeker, omdat gegevens werden verzameld toen interferon bèta-gebruik gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap en de behandeling waarschijnlijk werd onderbroken toen de zwangerschap werd ontdekt en/of bevestigd. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en derde trimester is zeer beperkt.

Gebaseerd op gegevens bij dieren (zie rubriek 5.3) is er een mogelijk verhoogd risico op spontane abortus. Het risico op spontane abortussen bij zwangere vrouwen die worden blootgesteld aan interferon bèta kan niet adequaat worden beoordeeld aan de hand van de momenteel beschikbare gegevens. De gegevens duiden, tot zo ver, niet op een verhoogd risico.

Indien klinisch noodzakelijk, kan het gebruik van Extavia tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

De beperkte beschikbare informatie over het overgaan van interferon bèta-1b in de moedermelk, alsook de chemische / fysiologische eigenschappen van interferon bèta, suggereert dat de niveaus van interferon bèta-1b die worden uitgescheiden in de moedermelk te verwaarlozen zijn. Er worden geen schadelijke effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt.

Extavia kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar fertiliteit uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel die in verband gebracht worden met het gebruik van Extavia kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij daarvoor gevoelige patiënten beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij aanvang van de behandeling zijn bijwerkingen gebruikelijk maar in het algemeen nemen ze af bij verdere behandeling. De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn een griepachtig symptoomcomplex (koorts, rillingen, gewrichtspijn, malaise, transpireren, hoofdpijn of spierpijn), wat voornamelijk het gevolg is van de farmacologische werking van het geneesmiddel en reacties op de injectieplaats. Reacties op de injectieplaats traden frequent op na toediening van Extavia. Roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn, overgevoeligheid, infectie, necrose en niet-specifieke bijwerkingen werden significant in verband gebracht met behandeling met 250 microgram (8,0 miljoen IE) Extavia.

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld, zijn onder andere trombotische microangiopathie (TMA) en hemolytische anemie (HA).

In het algemeen wordt in het begin van de behandeling dosistitratie geadviseerd om de tolerantie voor Extavia te verhogen (zie rubriek 4.2). Griepachtige symptomen kunnen ook worden verminderd door de toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. Het optreden van injectieplaatsreacties kan beperkt worden door gebruik van een auto-injector.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende lijsten met bijwerkingen zijn gebaseerd op meldingen uit klinische studies en uit post-marketing surveillance (zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$, soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, zeer zelden $< 1/10.000$) van het gebruik van Extavia. De meest toepasselijke MEDRA term is gebruikt om een bepaalde reactie en zijn synoniem en verwante aandoeningen te beschrijven.

Tabel 1 Bijwerkingen gebaseerd op meldingen uit klinische studies en geïdentificeerd gedurende post-marketing surveillance (frequenties – waar bekend – gemeten op basis van gepoolde klinische studiegegevens)

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Lymfocyten-aantal daling (<1.500/mm ³) ^e , Witte bloedcellen-aantal daling (<3.000/mm ³) ^e , Absolute neutrofielen-aantal daling (<1.500/mm ³) ^e	Lymfadenopathie, Anemie	Trombocytopenie	Trombotische microangiopathie ^d waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom ^b	Hemolytische anemie ^{a/d}
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reacties	Capillair lek-syndroom bij reeds bestaande monoklonale gammopathie ^a
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoïdie		Hyperthyreoïdie, Gestoorde schildklierfunctie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename, Gewichtsafname	Verhoogde bloedtriglyceriden	Anorexia ^a	
Psychische stoornissen		Verwardheid	Zelfmoordpoging (zie ook rubriek 4.4), Emotionele labiliteit		Depressie, Angst
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn Slapeloosheid		Convulsie		Duizeligheid
Hartaandoeningen		Tachycardie		Cardiomyopathie ^a	Palpitatie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie			Vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu		Bronchospasme ^a	Pulmonale arteriële hypertensie ^c
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn			Pancreatitis	Misselijkheid, Braken, Diarree
Lever- en galaandoeningen	Alanine aminotransferase verhoogd (ALAT > 5 maal baseline) ^e	Aspartaat aminotransferase stijging (ASAT > 5 maal baseline) ^e , Verhoogd bloeds bilirubine	Verhoogd gammaglutamyl transferase, Hepatitis	Leverschade, Leverfalen ^a	

Huid- en onderhuid aandoeningen	Uitslag, Huidaandoening	Urticaria, Pruritus, Alopecia	Huidverkleuring		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Myalgie, Hypertonie, Artralgie				Door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus
Nier- en urinewegaandoeningen	Aandrang		Nefrotisch syndroom, Glomerulosclerose (zie rubriek 4.4) ^{a, b}		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menstruatiestoornissen, Impotentie, Metrorragie			Menstruatiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie injectieplaats (diverse typen ^f), Griepachtige symptomen (complex ^g), Pijn, Koorts, Rillingen, Perifeer oedeem, Asthenie	Necrose injectieplaats, Pijn op de borst, Malaise			Transpireren

^a Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketing.

^b Van toepassing op de gehele klasse van interferon bèta-producten (zie rubriek 4.4).

^c Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder "Pulmonale arteriële hypertensie".

^d Levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld.

^e Laboratoriumafwijking

^f "Injectieplaatsreactie (diverse typen)" omvat alle bijwerkingen die voorkomen op de injectieplaats (behalve necrose op de injectieplaats), bijvoorbeeld de volgende termen: injectieplaatsatrofie, injectieplaatsoedeem, injectieplaatsbloeding, injectieplaatsovergevoeligheid, injectieplaatsinfectie, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsmassa, injectieplaatspijn, injectieplaatsreactie.

^g "Griepachtige symptomencomplex" is het griepsyndroom en/of een combinatie van ten minste twee bijwerkingen van koorts, rillingen, myalgie, malaise, transpiratie.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon bèta-bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Interferon bèta-1b is toegediend bij volwassen kankerpatiënten in afzonderlijke doses tot wel 5500 microgram (176 miljoen IE) intraveneus, drie maal per week zonder ernstige bijwerkingen die de vitale functies zouden kunnen aantasten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, interferonen, ATC-code: L03AB08

Interferonen behoren tot de familie der cytokinen; dit zijn natuurlijk voorkomende eiwitten. Interferonen hebben een molecuulgewicht variërend van 15.000 tot 21.000 Dalton. Men heeft drie hoofdklassen interferonen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Interferon alfa, interferon bèta en interferon gamma vertonen overlappende, doch van elkaar verschillende, biologische activiteiten. De activiteiten van interferon bèta-1b zijn soortgebonden, derhalve is de meest relevante farmacologische informatie verkregen uit studies van humane celkweken of humane *in-vivo*-studies.

Werkingsmechanisme

Van interferon bèta-1b is aangetoond dat het zowel antivirale als immunoregulatorische eigenschappen bezit. Het werkingsmechanisme van interferon bèta-1b bij multiple sclerose is niet geheel bekend. Het is echter bekend dat de biologische responsemodificerende eigenschappen van interferon bèta-1b worden gemedieerd door middel van de interacties met specifieke celreceptoren die aanwezig zijn op het humane celoppervlak. De binding van interferon bèta-1b aan deze receptoren induceert de expressie van een aantal genproducten, waarvan gedacht wordt dat ze de mediators zijn van de biologische activiteit van interferon bèta-1b. Een aantal van deze producten is aangetoond in serum en cellulaire fracties van bloed dat werd afgenomen bij patiënten die met interferon bèta-1b werden behandeld. Interferon bèta-1b vermindert de bindingsaffiniteit en bevordert de internalisatie en degradatie van de interferon-gamma-receptor. Interferon bèta-1b bevordert tevens de suppressoractiviteit van de perifere mononucleaire bloedcellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er is geen afzonderlijk onderzoek verricht naar de invloed van Extavia op het cardiovasculair systeem, het ademhalingsstelsel en de functie van endocriene organen.

Relapsing-remitting multiple sclerose (RR-MS)

Er werd één gecontroleerde klinische trial met Extavia uitgevoerd bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose die zonder hulp konden lopen (EDSS-uitgangswaarde 0 tot 5,5). Bij de patiënten die Extavia kregen toegediend, nam de frequentie (30%), de ernst van de klinische recidieven en het aantal opnamen vanwege de ziekte af. Bovendien nam de duur van het recidiefvrije interval toe. Er is geen bewijs dat Extavia effect heeft op de duur van de recidieven of op de symptomen tussen de recidieven in en er is geen significant effect gezien op de ziekteprogressie bij relapsing-remitting multiple sclerose.

Secondary progressive multiple sclerose (SP-MS)

Er werden twee gecontroleerde klinische trials uitgevoerd met Extavia waarbij in totaal 1.657 patiënten met secundair progressieve multiple sclerose betrokken waren (EDSS-uitgangswaarde 3 tot 6,5, dat wil zeggen dat de patiënten konden lopen). Matig zieke patiënten en patiënten die niet konden lopen werden niet in de studie opgenomen. De twee onderzoeken leverden inconsistente resultaten op voor de primaire eindpunt tijd tot bevestigde progressie, dat een vertraging van de invaliditeitsprogressie weergeeft:

In een van de twee onderzoeken werd een statistisch significante verlenging van de tijd tot invaliditeitsprogressie aangetoond (hazard ratio = 0,69; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,55; 0,86), $p=0,0010$, wat overeenkomt met een risicoreductie van 31% door Extavia) en van de tijd tot rolstoelafhankelijkheid (hazard ratio = 0,61; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,44; 0,85), $p=0,0036$, wat overeenkomt met een risicoreductie van 39% door Extavia) bij patiënten die Extavia kregen toegediend. Dit effect bleef gedurende de observatieperiode van maximaal 33 maanden bestaan. Het behandel-effect trad op bij patiënten op alle onderzochte invaliditeitsniveaus en onafhankelijk van recidiefactiviteit.

In de tweede Extavia-trial naar secundair progressieve multipale sclerose werd geen verlenging van de tijd tot invaliditeitsprogressie waargenomen. Er is bewijs dat de totale ziekteactiviteit van de bij dit onderzoek betrokken patiënten lager was dan in het andere onderzoek naar secundair progressieve multipale sclerose.

In een retrospectieve meta-analyse van de gegevens van beide onderzoeken werd een statistisch significant totaal behandelingseffect gevonden ($p=0,0076$; 8,0 miljoen IE Extavia versus alle placebopatiënten).

Uit retrospectieve analyses van subgroepen bleek dat bij patiënten met ziekteactiviteit voor aanvang van de behandeling de kans op een behandelingseffect op de invaliditeitsprogressie het grootst is [hazard ratio 0,72; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,59; 0,88), $p=0,0011$, wat overeenkomt met een risicoreductie van 28% door Extavia bij patiënten met recidieven of een uitgesproken EDSS-progressie, 8,0 miljoen IE Extavia versus alle placebopatiënten]. Uit deze retrospectieve subgroepanalyses kwamen gegevens naar voren die er op duiden dat zowel recidieven als uitgesproken EDSS-progressie (EDSS >1 punt of > 0,5 punt voor EDSS ≥ 6 in de voorgaande twee jaar) gebruikt kunnen worden om patiënten met ziekteactiviteit te identificeren.

In beide trials was sprake van een reductie van de frequentie (30%) van klinische recidieven bij patiënten met secundair progressieve multipale sclerose die Extavia kregen toegediend. Er is geen bewijs dat Extavia effect heeft op de duur van de recidieven.

Eenmalig demyeliniserend voorval wijzend op multipale sclerose

Een gecontroleerde klinische trial met Extavia werd uitgevoerd bij patiënten met een eenmalig klinisch voorval en 'Magnetic Resonance Imaging' (MRI) kenmerken die wijzen op multipale sclerose (ten minste twee klinisch stille laesies op de T2-gewogen MRI). Patiënten met monofocale of multifocale aanvang van de ziekte werden ingesloten (d.w.z. patiënten met klinisch bewijs voor respectievelijk een enkele of ten minste twee laesies van het centraal zenuwstelsel). Elke andere ziekte dan multipale sclerose die de tekenen en symptomen van de patiënt beter verklaarde moest worden uitgesloten. Deze studie bestond uit twee fases, een placebo-gecontroleerde fase gevolgd door een vooraf-geplande vervolgfase. De placebo-gecontroleerde fase duurde 2 jaar of totdat de patiënt klinisch definitieve multipale sclerose (CDMS) ontwikkelde, afhankelijk van wat het eerst optrad. Na de placebo-gecontroleerde fase, namen patiënten deel aan een vooraf-geplande vervolgfase met Extavia om de effecten van directe versus vertraagde aanvang van Extavia-behandeling te bepalen, waarbij patiënten werden vergeleken, die aanvankelijk gerandomiseerd waren naar Extavia ("directe behandelingsgroep") of naar placebo ("vertraagde behandelingsgroep"). Patiënten en onderzoekers bleven geblindeerd voor de initiële behandelingswijzing.

In de placebo-gecontroleerde fase vertraagde Extavia de progressie van het eerste klinische voorval tot klinisch definitieve multipale sclerose (CDMS) op een statistisch significante en klinisch betekenisvolle wijze, overeenkomend met een risicoreductie van 47% (hazard ratio = 0,53, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,39, 0,73, $p < 0,0001$). Binnen de onderzoeksperiode van twee jaar trad CDMS op bij 45% van de placebogroep, vergeleken met 28% van de Extavia-groep (Kaplan-Meier schattingen). Extavia verlengde de tijdsduur tot CDMS met 363 dagen, van 255 dagen in de placebogroep tot 618 dagen in de Extavia-groep (op basis van 25 percentielen). Het behandelingseffect was nog steeds duidelijk na het additionele vervolgjaar, bij welk stadium de risicoreductie 41% was (hazard ratio = 0,53, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,42, 0,83), $p=0,0011$). Binnen de studieduur van drie jaar trad CDMS in 51% bij de vertraagde behandelingsgroep op in vergelijking met 37% bij de directe behandelingsgroep (Kaplan-Meier schattingen). Het behoud van het behandelingseffect werd waargenomen, ondanks dat de meerderheid van de patiënten uit de placebo-groep met Extavia werd behandeld in het derde jaar van de studie.

De robuustheid van het behandelingseffect werd ook aangetoond door de vertraging tot multipale sclerose volgens de McDonald criteria. In twee jaar was het risico 85% in de placebo-groep en 69% in de Extavia-groep (hazard ratio = 0,57, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,46, 0,71), $p < 0,00001$).

Na 3 jaar toonde een vooraf-geplande interimanalyse dat EDSS progressie (bevestigde toename in EDSS van groter dan of gelijk aan 1,0 vergeleken met basislijn) optrad bij 24% van de patiënten in de vertraagde behandelingsgroep in vergelijking met 16% in de directe behandelingsgroep [hazard ratio = 0,6, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,39, 0,92), $p=0,022$]. Er is geen bewijs voor profijt in termen van bevestigde invaliditeitsprogressie in de meerderheid van patiënten, die “directe” behandeling ontvingen. Patiënten worden verder gevolgd om additionele gegevens te verkrijgen. Er werd geen voordeel in kwaliteit van leven (zoals gemeten door FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index) waargenomen, dat toe te schrijven was aan Extavia.

Subgroepanalyses toonden, volgens basislijnfactoren, substantieel bewijs voor werkzaamheid in alle beoordeelde subgroepen. Significante effecten werden ook verkregen bij patiënten met minder gedissemineerde en minder actieve ziekte ten tijde van het eerste voorval. Het risico op progressie naar CDMS binnen twee jaar was bij patiënten met een monofocale aanvang met placebo 47% en 24% met Extavia, zonder gadolinium (gd-) contrast 41% en 20%, met minder dan 9 T2 laesies 39% en 18%. Verdere subgroepanalyses indiceerde een hoog risico voor progressie naar CDMS binnen twee jaar bij monofocale patiënten met ten minste 9 T2 laesies (55% risico voor CDMS in placebo, 26% in Extavia) of Gd contrast (63% versus 33%). Bij multifocale patiënten was het risico voor CDMS onafhankelijk van MRI-bevindingen op de basislijn. Deze patiënten hebben een hoog risico voor CDMS, vanwege de disseminatie van de ziekte zoals gestaafd door klinische bevindingen. Echter, de impact van vroege behandeling met Extavia is zelfs in deze hoog risico subgroepen onbekend omdat dit onderzoek ontworpen werd ter beoordeling van de tijd tot CDMS en niet de langetermijnevolutie van de ziekte. Bovendien is er tot op heden geen heldere definitie van een hoog risico patiënt. In elk geval dient de behandeling uitsluitend te worden gegeven aan patiënten geclassificeerd als hoog risico.

Therapie met Extavia werd goed verdragen in het onderzoek van patiënten met een eenmalig klinisch voorval zoals de hoge voltooiide onderzoeken aangeven (92,8% in de Extavia groep). Ter verhoging van de tolerantie van Extavia in het onderzoek van patiënten met een eerste klinisch voorval, werd dosistitratie toegepast en in het begin van het onderzoek werden niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen toegediend. Daarbij werd door het merendeel van de patiënten een auto-injector gebruikt.

RR-MS, SP-MS en op zichzelf staand klinisch voorval wijzend op MS

In alle onderzoeken naar multipale sclerose reduceerde Extavia effectief de ziekteactiviteit (acute ontstekingsverschijnselen in het centrale zenuwstelsel en permanente weefselveranderingen) zoals die met magnetic resonance imaging (MRI) werd gemeten. De relatie tussen de ziekteactiviteit van multipale sclerose zoals die met MRI wordt gemeten en het klinische resultaat is momenteel nog niet volledig duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Serumwaarden van Extavia werden gecontroleerd bij patiënten en vrijwilligers met behulp van een bio-assay die niet geheel specifiek was. Maximale serumwaarden van ongeveer 40 IE/ml werden gevonden, 1-8 uur na subcutane injectie van 500 microgram (16,0 miljoen IE) interferon bèta-1b. Uit verscheidene onderzoeken konden de gemiddelde klaring en de halfwaardetijd van de dispositiefasen in het serum worden geschat op, respectievelijk, ten hoogste $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ en 5 uur.

Toediening van Extavia-injecties om de dag heeft geen verhoging van de serumwaarden tot gevolg en de farmacokinetiek lijkt geen verandering te ondergaan tijdens de behandeling.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend interferon bèta-1b is ongeveer 50%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen acute toxiciteitsstudies uitgevoerd. Aangezien knaagdieren niet reageren op humaan interferon bèta, werden studies met herhaalde toedieningen uitgevoerd bij resusapen. Men heeft een voorbijgaande hyperthermie waargenomen, evenals een significante toename van lymfocyten en een significante afname van trombocyten en gesegmenteerde neutrofielen. Er zijn geen langetermijn toxiciteitsstudies uitgevoerd.

Er zijn geen lange-termijnstudies verricht. Voortplantingsstudies bij resusapen hebben een maternale toxiciteit en een toegenomen frequentie van spontane abortussen aan het licht gebracht, hetgeen resulteerde in prenatale mortaliteit. Er zijn geen misvormingen vastgesteld bij de overlevende dieren. Onderzoeken naar fertiliteit zijn niet uitgevoerd. Er is geen invloed waargenomen op de oestrogeencyclus van de aap. Ervaring met andere interferonen wijst op een potentieel risico van aantasting van de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit.

In een enkelvoudige genotoxiciteitsstudie (Ames test) is geen mutageen effect waargenomen. Carcinogenetische studies zijn niet uitgevoerd. Een in vitro celtransformatietest gaf geen aanwijzing voor een tumorinducerend effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Humaan albumine
Mannitol (E421)

Oplosmiddel

Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan het bijgeleverde oplosmiddel welke vermeld is in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. Echter, stabiliteit tijdens gebruik is gedurende 3 uur bij 2°C - 8°C aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

3 ml injectieflacon (doorzichtig type I glas) met een butylrubber stop (type I) en een aluminium verzegeling die 300 microgram (9,6 miljoen IE) (recombinant interferon bèta-1b) poeder bevat.

Oplosmiddel

2,25 ml dosisgemarkeerde voorgevulde injectiespuit (type I glas) (met dosismarkeringen van: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) met 1,2 ml oplosmiddel.

Verpakkingsgrootten:

- Verpakking met 5 injectieflacons met poeder en 5 voorgevulde spuiten met oplosmiddel
- Verpakking met 14 injectieflacons met poeder en 14 voorgevulde spuiten met oplosmiddel
- Verpakking met 15 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuiten met oplosmiddel
- Verpakking met 14 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuiten met oplosmiddel

- 3 maanden multiverpakking met 42 (3x14) injectieflacons met poeder en 42 (3x14) voorgevulde spuiten met oplosmiddel
- 3 maanden multiverpakking met 45 (3x15) injectieflacons met poeder en 45 (3x15) voorgevulde spuiten met oplosmiddel
- 3 maanden multiverpakking met 42 (3x14) injectieflacons met poeder en 45 (3x15) voorgevulde spuiten met oplosmiddel

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het beschermkapje van de voorgevulde injectiespuit bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Daarom kan het beschermkapje natuurlijk latexrubber bevatten, wat niet door personen met een overgevoeligheid voor deze stof gehanteerd moet worden.

Reconstitutie

Om het poeder te reconstitueren, dient de voorgevulde spuit met oplosmiddel te worden gebruikt met een naald of flaconverbindingstuk om de 1,2 ml oplosmiddel (natriumchloride 5,4 mg/ml (0,54%) oplossing voor injectie) te injecteren in de Extavia-injectieflacon. Het poeder dient volledig op te lossen zonder schudden. Na reconstitutie dient 1,0 ml van de oplossing uit de injectieflacon te worden opgezogen in de spuit voor de toediening van 250 microgram Extavia.

Controle vóór gebruik

Het gereconstitueerde product dient visueel gecontroleerd te worden alvorens te gebruiken. Het gereconstitueerde product is kleurloos tot licht geel en licht glanzend tot glanzend.

Het geneesmiddel is niet geschikt om gebruikt te worden als het deeltjes bevat of verkleurd is.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/454/008-014

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2008
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wenen
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. De PSUR-cyclus van Extavia komt overeen met het referentieproduct, Betaferon, totdat anders wordt gespecificeerd.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Extavia 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) interferon bèta-1b.
1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder: Humaan albumine, mannitol.

Oplosmiddel: Natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

5 injectieflacons met poeder en 5 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel.

14 injectieflacons met poeder en 14 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel.

15 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel.

14 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/454/008	15 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/010	5 injectieflacons met poeder en 5 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/011	14 injectieflacons met poeder en 14 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/013	14 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuit met oplosmiddel

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Extavia

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Extavia 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) interferon bèta-1b.
1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder: Humaan albumine, mannitol.

Oplosmiddel: Natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

3 maanden multiverpakking: 42 (3 verpakkingen van 14) injectieflacons met poeder en
42 (3 verpakkingen van 14) voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel.

3 maanden multiverpakking: 45 (3 verpakkingen van 15) injectieflacons met poeder en
45 (3 verpakkingen van 15) voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel.

3 maanden multiverpakking: 42 (3 verpakkingen van 14) injectieflacons met poeder en
45 (3 verpakkingen van 15) voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/454/009	3 maanden multiverpakking met 45 injectieflacons met poeder en 45 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/012	3 maanden multiverpakking met 42 injectieflacons met poeder en 42 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/014	3 maanden multiverpakking met 42 injectieflacons met poeder en 45 voorgevulde spuit met oplosmiddel

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Extavia

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Extavia 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) interferon bèta-1b.
1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder: Humaan albumine, mannitol.

Oplosmiddel: Natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

14 injectieflacons met poeder en 14 voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel. Onderdeel van een
3 maanden multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.

15 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel. Onderdeel van een
3 maanden multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.

14 injectieflacons met poeder en 15 voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel. Onderdeel van een
3 maanden multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/454/009	3 maanden multiverpakking met 45 injectieflacons met poeder en 45 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/012	3 maanden multiverpakking met 42 injectieflacons met poeder en 42 voorgevulde spuit met oplosmiddel
EU/1/08/454/014	3 maanden multiverpakking met 42 injectieflacons met poeder en 45 voorgevulde spuit met oplosmiddel

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Extavia

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Extavia 250 microgram/ml, poeder voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2°C – 8°C.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 microgram (8,0 miljoen IE) per ml na reconstitutie.

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor reconstitutie van Extavia
1,2 ml natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Extavia
Voor subcutaan gebruik na reconstitutie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,2 ml natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml

6. OVERIGE

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Extavia 250 microgram/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. interferon bèta-1b

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Extavia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Bijlage – Werkwijze voor zelfinjectie

1. Wat is Extavia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Extavia?

Extavia is een type geneesmiddel dat bekend is als interferon en wordt gebruikt voor de behandeling van multipale sclerose. Interferonen zijn eiwitten die door het lichaam worden gemaakt en die helpen bij het bestrijden van aanvallen op het immuunsysteem, zoals virale infecties.

Hoe werkt Extavia?

Multipale sclerose (MS) is een langdurige aandoening waarbij het centrale zenuwstelsel (CZS), in het bijzonder de werking van de hersenen en het ruggenmerg, wordt aangetast. Bij MS vernietigt een ontsteking de beschermende schede (myeline genaamd) rond de zenuwen van het CZS waardoor de zenuwen niet meer naar behoren kunnen werken. Dit wordt demyelinisatie genoemd.

De precieze oorzaak van MS is onbekend. Men vermoedt dat een abnormale reactie van het immuunsysteem van het lichaam een belangrijke rol speelt in het proces waardoor het CZS wordt beschadigd.

De schade aan het CZS kan worden toegebracht tijdens een MS-aanval (terugval). Het kan tijdelijk invaliditeit veroorzaken, zoals moeilijkheden bij het lopen. De symptomen kunnen geheel of gedeeltelijk verdwijnen.

Van interferon bèta-1b is aangetoond dat het de reactie van het afweersysteem verandert en dat het helpt om de activiteit van de ziekte te verminderen.

Hoe helpt Extavia uw ziekte te bestrijden

Een eenmalig klinisch voorval dat wijst op een hoog risico op het ontwikkelen van multipale sclerose: Het is aangetoond dat Extavia de progressie naar werkelijke multipale sclerose vertraagt.

Relapsing-remitting multipale sclerose: Mensen met relapsing-remitting MS hebben incidentele aanvallen of terugvallen waarbij de symptomen duidelijk verergeren. Men heeft aangetoond dat Extavia het aantal aanvallen vermindert en ze minder ernstig maakt. Het vermindert ook het aantal ziektegerelateerde opnames in het ziekenhuis en verlengt de tijd tussen opeenvolgende terugvallen.

Secundaire progressieve multiple sclerose: In sommige gevallen ondervinden mensen met relapsing-remitting MS dat hun symptomen verergeren, waardoor ze overgaan naar een andere vorm van MS, secundaire progressieve MS genaamd. In deze fase merken de patiënten dat ze steeds ernstiger gehandicapt raken, ongeacht het aantal terugvallen. Extavia kan het aantal en de ernst van de aanvallen verminderen, en de progressie van de invaliditeit vertragen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Extavia is bestemd voor patiënten

- ▶ **die voor de eerste maal symptomen hebben gehad die wijzen op een hoog risico voor de ontwikkeling van multiple sclerose.** Uw arts zal andere oorzaken, die de symptomen zouden kunnen verklaren, uitsluiten voordat u behandeld wordt.
- ▶ **die lijden aan relapsing-remitting multiple sclerose, met minstens twee terugvallen binnen de laatste twee jaar.**
- ▶ **die lijden aan secundair progressieve multiple sclerose en bij wie de ziekte actief is zoals aangetoond door de terugvallen.**

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor natuurlijk of recombinant interferon bèta, humaan albumine of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
 - **U lijdt aan een depressie en/of zelfmoordgedachten** (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
 - **U heeft een ernstige leveraandoening** (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”, “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” en rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- ▶ **Breng uw arts op de hoogte** als een van deze punten op u van toepassing is

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- **als u monoklonale gammopathie heeft.** Dit is een aandoening van het immuunsysteem waarbij een afwijkend eiwit in het bloed wordt gevonden. Er kunnen zich problemen met de kleine bloedvaten (haarvaten) voordoen (systemisch capillair leksyndroom) bij gebruik van geneesmiddelen zoals Extavia. Dit kan leiden tot shock (collaps) en kan zelfs fataal zijn.
 - **als u een depressie heeft gehad of zich depressief voelt, of als u in het verleden zelfmoordgedachten heeft gehad.** Uw arts zal u tijdens de behandeling nauwlettend controleren. Als uw depressie en/of zelfmoordgedachten ernstig zijn, zal Extavia niet aan u worden voorgeschreven (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).
 - **als u ooit epileptische aanvallen heeft gehad of als u geneesmiddelen neemt tegen epilepsie** (anti-epileptica). Uw arts zal uw behandeling nauwlettend controleren (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” en rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- als u ernstige nierproblemen heeft;** uw arts kan tijdens de behandeling uw nierfunctie controleren.
- **als u ooit een allergische reactie op latex heeft gehad.** Het beschermkapje van de voorgevulde injectiespuit bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Daarom kan het beschermkapje natuurlijk latexrubber bevatten.

Uw arts moet ook van de volgende punten op de hoogte worden gebracht **als u Extavia gebruikt**:

- **als u symptomen ervaart zoals jeuk over het gehele lichaam, zwelling van uw gezicht en/of de tong of plotselinge kortademigheid.** Dit kunnen symptomen zijn van een ernstige allergische reactie, die levensbedreigend kan worden.
- **als u zich merkbaar verdrietiger of hopeloziger voelt dan voor de behandeling met Extavia, of als u gedachten over zelfmoord krijgt.** Als u een depressie krijgt terwijl u Extavia gebruikt, kan een speciale behandeling nodig zijn en zal uw arts u tijdens de behandeling nauwgezet controleren en eventueel overwegen om uw behandeling stop te zetten. Als u lijdt aan een ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten zal u niet worden behandeld met Extavia (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).
- **als u ongebruikelijke blauwe plekken opmerkt, overmatige bloedingen na een verwonding, of als u toch wel erg veel infecties oploopt.** Dit kunnen symptomen zijn van een daling van het aantal bloedcellen of van het aantal bloedplaatjes in uw bloed (cellen, die helpen bij de bloedstolling). Uw arts zal u hiervoor mogelijk extra moeten controleren.
- **als u merkt dat u minder eetlust heeft, vermoeid bent, zich misselijk voelt, herhaaldelijk moet overgeven, en vooral wanneer u jeuk krijgt over het gehele lichaam, de huid of het wit van de ogen geel wordt of als u gemakkelijk blauwe plekken krijgt.** Deze symptomen kunnen wijzen op een leverprobleem. Er kwamen tijdens klinische studies veranderingen in leverfunctiewaarden voor bij patiënten die werden behandeld met Extavia. Zoals bij andere bèta-interferonen werd zelden ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen van leverfalen, gemeld bij patiënten die Extavia namen. De meest ernstige gevallen werden gemeld bij patiënten die andere geneesmiddelen namen of die aandoeningen hadden die de lever kunnen aantasten (bv. alcoholmisbruik, ernstige infectie).
- **als u symptomen ervaart zoals een onregelmatige hartslag, zwelling, van de enkels of de benen bijvoorbeeld, of kortademigheid.** Dit kan wijzen op een aandoening van de hartspier (cardiomyopathie) die werd gemeld bij patiënten die Extavia gebruikten.
- **als u pijn in de buik voelt die uitstraalt naar de rug, en/of als u zich misselijk voelt of koorts heeft.** Dit kan wijzen op een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), die werd gemeld bij gebruik van Extavia. Dit gaat vaak samen met een verhoging van bepaalde bloedvetten (triglyceriden).
 - **Stop met de inname van Extavia en breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u een van deze punten ervaart.**

Overige punten om rekening mee te houden als u Extavia gebruikt:

- **Er zullen bloedonderzoeken moeten worden uitgevoerd** om het aantal bloedcellen, de samenstelling van het bloed en de leverenzymen te bepalen. Deze worden uitgevoerd **vóórdat u begint met het gebruik van Extavia, regelmatig na het opstarten van de behandeling met Extavia en vervolgens met tussenperiodes gedurende de behandeling**, zelfs als u geen specifieke symptomen vertoont. Deze bloedonderzoeken worden uitgevoerd naast de onderzoeken die gewoonlijk worden uitgevoerd om uw MS te controleren.
- **Als u aan een hartaandoening lijdt, kunnen de griepachtige symptomen die vaak voorkomen bij het begin van de behandeling een extra belasting voor u betekenen.** Daarom moet men voorzichtig zijn bij het gebruik van Extavia en zal uw arts controleren of uw hartaandoening niet erger wordt, met name aan het begin van de behandeling. Extavia zelf heeft geen rechtstreekse invloed op het hart.
- **De werking van uw schildklier zal worden gecontroleerd**, op regelmatige basis of wanneer uw arts het om andere redenen nodig vindt.
- **Extavia bevat humaan albumine en vormt daardoor een potentieel risico op het overdragen van virale aandoeningen.** Het risico op overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) kan niet worden uitgesloten.
- **Tijdens de behandeling met Extavia kan uw lichaam stoffen produceren die neutraliserende antistoffen worden genoemd**, en die een reactie kunnen aangaan met Extavia. Het is nog niet duidelijk of deze neutraliserende antistoffen de effectiviteit van de behandeling verminderen. Neutraliserende antistoffen worden niet bij alle patiënten geproduceerd. Op dit ogenblik is het niet mogelijk om te voorspellen welke patiënten bij deze groep behoren.
- **Tijdens de behandeling met Extavia kunnen zich nierproblemen voordoen die uw nierfunctie kunnen verminderen waaronder littekenvorming (glomerulosclerose).** Uw arts kan onderzoeken doen om uw nierfunctie te controleren.
- **Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten.** Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Extavia gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (bloedplaatjestelling) en de functie van uw nieren willen controleren.
- **Tijdens uw behandeling kunt u last hebben van een bleke of een gele kleur in uw gezicht of donker gekleurde urine. U kunt daarbij ook last hebben van een ongewoon duizelig gevoel, zich snel moe voelen of moeite hebben met ademen.** Dit kunnen tekenen zijn van te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede). U kunt dit enkele weken tot jaren na het starten van Extavia krijgen. Uw arts kan bloedtesten uitvoeren. Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen tegelijkertijd met Extavia gebruikt.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens de behandeling met Extavia is het mogelijk dat u reacties op de injectieplaats ervaart.

De symptomen omvatten roodheid, zwelling, verkleuring van de huid, ontsteking, pijn en overgevoeligheid. Infecties rond de injectieplaats en afsterven van de huid en weefselbeschadiging (necrose) zijn minder vaak gemeld. Reacties op de injectieplaats komen gewoonlijk minder vaak voor na verloop van tijd.

Afsterven van huid en weefsel op de injectieplaats kan leiden tot littekenvorming. In ernstige gevallen moet de arts mogelijk lichaamsvreemd materiaal en dood weefsel verwijderen (débridement) en, minder vaak, is een huidtransplantatie noodzakelijk, waarbij de genezing kan oplopen tot 6 maanden.

Om het risico op reacties op de injectieplaats te verkleinen, zoals een infectie of necrose, moet u:

- een steriele (aseptische) injectietechniek gebruiken,
- bij elke injectie de injectieplaats afwisselen (zie Bijlage 'Werkwijze voor zelfinjectie').

Reacties op de injectieplaats komen minder vaak voor als u een auto-injector gebruikt en door het afwisselen van injectieplaatsen. Uw arts of verpleegkundige kan u hierover inlichten.

Als u een huidbeschadiging opmerkt, die samenhangt met zwelling of het weglekken van vocht uit de injectieplaats:

- **Stop met het injecteren van Extavia** en raadpleeg uw arts
- **Als u slechts één pijnlijke injectieplaats heeft (laesie) en de weefselbeschadiging (necrose) niet te uitgebreid is, mag u Extavia verder gebruiken.**
- **Als u meer dan één pijnlijke injectieplaats heeft (meerdere laesies) moet u het gebruik van Extavia stopzetten tot uw huid genezen is.**

Uw arts zal de manier waarop u uzelf injecteert regelmatig controleren, vooral indien u reacties heeft gehad op de injectieplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Er zijn echter enkele gegevens beschikbaar over jongeren van 12 tot 17 jaar die doen vermoeden dat de veiligheid van Extavia bij deze groep gelijk is aan die van volwassenen. Extavia dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar omdat er geen gegevens zijn voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Extavia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd om na te gaan of Extavia invloed heeft op andere geneesmiddelen of door andere geneesmiddelen beïnvloed wordt.

Gebruik van Extavia in combinatie met andere geneesmiddelen die de reactie van het immuunsysteem veranderen is niet aanbevolen, met uitzondering van ontstekingsremmende geneesmiddelen van het type corticosteroïden en adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Extavia wordt toegediend in combinatie met:

- **geneesmiddelen die een bepaald leverenzymstelsel (bekend als het cytochroom P450-systeem) nodig hebben** voor verwijdering uit het lichaam, bijvoorbeeld geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie (zoals fenytoïne).
- **geneesmiddelen die de aanmaak van bloedcellen beïnvloeden.**

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Extavia wordt onderhuids ingespoten zodat niet wordt verwacht dat voedsel en drank die u consumeert enig effect zal hebben op Extavia.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Extavia kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Extavia kan bijwerkingen veroorzaken in het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”). Als u zeer gevoelig bent kan uw vermogen om te rijden of om machines te bedienen hierdoor worden beïnvloed.

Extavia bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met Extavia moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van multipale sclerose.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is om de dag (eenmaal in de twee dagen), 1,0 ml van de bereide Extavia-oplossing (zie bijlage “Werkwijze voor zelfinjectie” in het tweede deel van deze bijsluiters) ingespoten onder de huid (subcutaan). Dit is gelijk aan 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

In het algemeen dient de behandeling gestart te worden met een lage dosis van 0,25 ml (62,5 microgram). Uw doses zullen daarna geleidelijk worden verhoogd tot de volledige dosis van 1,0 ml (250 microgram).

De dosis dient bij elke vierde injectie verhoogd te worden in vier stappen (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Uw arts kan samen met u beslissen om de tijdsintervallen voor dosisverhoging te veranderen, afhankelijk van de bijwerkingen die u aan het begin van de behandeling kunt ervaren.

Het bereiden van de injectie

Vóór injectie moet de Extavia-oplossing worden bereid uit een injectieflacon Extavia-poeder en 1,2 ml vloeistof uit de voorgevulde spuit. Toediening zal door uw arts of verpleegkundige óf door u zelf gedaan worden, nadat u zorgvuldig heeft geoefend.

Gedetailleerde instructies voor zelfinjectie van Extavia onder de huid zijn opgenomen in de Bijlage achterin deze bijsluiters. In deze instructie staat ook hoe de Extavia-oplossing voor injectie moet worden bereid.

De injectieplaats moet regelmatig worden gewisseld. Zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en volg de instructies onder “Afwisselen van injectieplaats” in de bijlage achterin deze bijsluiters.

Duur van de behandeling

Momenteel is niet bekend hoe lang de behandeling met Extavia zou moeten duren. **Uw arts zal samen met u beslissen hoe lang de behandeling zal duren.**

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het geven van een veelvoud van de bij de behandeling van MS aanbevolen dosis Extavia heeft niet tot levensbedreigende situaties geleid.

- **Raadpleeg uw arts** als u te veel of te vaak Extavia heeft geïnjecteerd.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten om uzelf op de juiste tijd een injectie te geven, doe dit dan zodra u het zich herinnert en ga 48 uur later door met de volgende injectie.

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten enkele dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Praat er over met uw arts als u de behandeling stopt of wenst stop te zetten. Er worden geen acute ontwenningssverschijnselen verwacht na het stoppen met Extavia.

- Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Extavia kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Krijgt u veel last van een bijwerking? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

► **Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte en stop met het gebruik van Extavia:**

- als u symptomen ervaart zoals jeuk over het gehele lichaam, zwelling van uw gezicht en/of tong of plotselinge kortademigheid.
- als u zich merkbaar verdrietiger en hopelozier voelt dan voor de behandeling met Extavia, of als u zelfmoordgedachten krijgt.
- als u ongebruikelijke blauwe plekken opmerkt, overmatige bloedingen na een verwonding of als u toch wel erg veel infecties oploopt.
- als u uw eetlust verliest, vermoeid bent, zich misselijk voelt, herhaaldelijk moet overgeven, vooral wanneer u jeuk krijgt over het gehele lichaam, de huid of het wit van de ogen geel wordt of als u gemakkelijk blauwe plekken krijgt.
- als u symptomen ervaart zoals een onregelmatige hartslag, zwelling van bijvoorbeeld de enkels of de benen, of kortademigheid.
- als u pijn in de buik voelt die uitstraalt naar de rug, en/of als u zich misselijk voelt of koorts heeft.

► **Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte:**

- als u sommige of al deze symptomen krijgt: schuimachtige urine, vermoeidheid, zwelling, vooral van de enkels en de oogleden en gewichtstoename, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een mogelijk nierprobleem.

Bij aanvang van de behandeling zijn bijwerkingen gebruikelijk maar in het algemeen nemen ze af als de behandeling langer duurt.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn:

- **Griepachtige verschijnselen** zoals koorts, rillingen, gewrichtspijn, malaise, transpireren, hoofdpijn en spierpijn. Deze verschijnselen kunnen worden verminderd door inname van paracetamol of niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen zoals ibuprofen.
- **Reacties op de injectieplaats.** Symptomen kunnen roodheid, zwelling, verkleuring van de huid, ontsteking, infectie, pijn, overgevoeligheid en weefselbeschadiging (necrose) zijn. Zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” in rubriek 2 voor meer informatie en advies als u een reactie ervaart op de injectieplaats. De reacties kunnen worden verminderd door gebruik van een auto-injector en door het afwisselen van injectieplaatsen. Raadpleeg uw arts, apotheker of verpleegkundige voor meer informatie.

Om het risico op bijwerkingen bij de aanvang van de behandeling te verminderen, dient uw arts te starten met een lage dosis Extavia en deze geleidelijk te verhogen. (zie rubriek 3 “Hoe gebruikt u dit middel?”).

De volgende lijst bijwerkingen is gebaseerd op meldingen uit klinische studies met Extavia en van meldingen van bijwerkingen van het op de markt gebrachte product.

► **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):**

- afname van het aantal witte bloedcellen,
- hoofdpijn,
- slaapstoornis (slapeloosheid),
- buikpijn,
- een specifiek leverenzym (alanine aminotransferase of ALAT) dat door de lever wordt aangemaakt, kan toenemen (dit wordt aangetoond met bloedonderzoek),
- huiduitslag,
- huidaandoening,
- pijnlijke spieren (myalgie),
- spierstijfheid (hypertonie),
- pijnlijke gewrichten (arthralgie),
- aandrang,
- reactie op de injectieplaats (waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn, infectie allergische reactie (overgevoeligheid)),
- griepachtige verschijnselen, pijn, koorts, rillingen, vochtophoping in arm of been (perifeer oedeem), gebrek/verlies van kracht (asthenie).

► **Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):**

- gezwollen lymfeklieren (lymfadenopathie),
- de aantallen rode bloedcellen kunnen dalen (anemie),
- de schildklier werkt niet goed (er wordt te weinig hormoon geproduceerd) (hypothyreoïdie),
- gewichtstoename of -verlies,
- verwarring,
- ongewoon snelle hartslag (tachycardie),
- verhoogde bloeddruk (hypertensie),
- een specifiek leverenzym (aspartaat aminotransferase of ASAT) dat door de lever wordt aangemaakt, kan toenemen (dit wordt aangetoond met bloedonderzoek),
- kortademigheid (dyspneu),
- een roodachtig geel pigment (bilirubine), dat door de lever wordt aangemaakt, kan toenemen (dit wordt aangetoond met bloedonderzoek),
- gezwollen en meestal jeukende huidvlekken of slijmvliesmembranen (urticaria),
- jeuk (pruritus),
- haaruitval op het hoofd (alopecia),
- menstruatiestoornissen (menorragie),
- bloedverlies uit de baarmoeder (metrorragie) met name tussen twee menstruaties,
- impotentie,
- afsterven van huid en weefselbeschadiging (necrose) op de injectieplaats (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”),
- pijn op de borst,
- algeheel gevoel van ziek zijn.

► **Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):**

- het aantal bloedplaatjes (die helpen bij de bloedstolling) kan dalen (trombocytopenie),
- een bepaalde soort bloedvetten (triglyceriden) kan toenemen (dit wordt aangetoond met bloedonderzoek), zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”
- zelfmoordpoging,
- stemmingswisselingen,
- stuipen,
- een specifiek leverenzym (gamma-GT) dat door de lever wordt aangemaakt, kan toenemen (dit wordt aangetoond met bloedonderzoek),
- ontsteking van de lever (hepatitis),
- verkleuring van de huid,
- nierproblemen waaronder littekenvorming (glomerulosclerose) die uw nierfunctie kan verminderen.

► **Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):**

- bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan mogelijk veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren waarnemen.
- ernstige allergische (anafylactische) reacties,
- de schildklier werkt niet goed (schildklierstoornissen), er wordt te veel hormoon geproduceerd (hyperthyreoïdie),
- ernstig gebrek aan eetlust dat leidt tot gewichtsverlies (anorexia),
- ziekte van de hartspier (cardiomyopathie),
- plotseling kortademigheid (bronchospasme),
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”
- de lever werkt niet goed (leverschade, waaronder hepatitis, leverfalen).

► **Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- bloedarmoede. U heeft te weinig rode bloedcellen (hemolytische anemie),
- problemen met uw kleine bloedvaten kunnen optreden tijdens het gebruik van geneesmiddelen zoals Extavia (systemisch capillair leksyndroom),
- depressie, angst,
- duizeligheid,
- onregelmatig, snel kloppen of pulsatie van het hart (hartkloppingen),
- roodheid en/of blozen in het gezicht als gevolg van verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie),
- een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren (pulmonale arteriële hypertensie). Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Extavia,
- misselijkheid,
- braken,
- diarree,
- uitslag, roodheid van de huid in het gezicht, gewrichtspijn, koorts, zwakte en andere bijwerkingen veroorzaakt door het geneesmiddel (door geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematosus),
- menstruatiestoornissen,
- transpireren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Na bereiding van de oplossing dient deze onmiddellijk gebruikt te worden. Indien dit niet mogelijk is, blijft de oplossing bruikbaar voor een periode van 3 uur, als het wordt bewaard in een koelkast (2°C – 8°C).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het vaste deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is interferon bèta-1b. Elke injectieflacon bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) interferon bèta-1b per injectieflacon. Na reconstitutie bevat elke milliliter 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.
- De andere stoffen in dit middel zijn
 - in het poeder: mannitol en humaan albumine.
 - in het oplosmiddel: natriumchloride, water voor injectie.

Het beschermkapje van de voorgevulde injectiespuit bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Daarom kan het beschermkapje natuurlijk latexrubber bevatten.

Hoe ziet Extavia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Extavia is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit van kleur.

Het Extaviapoeder wordt geleverd in een 3-milliliter injectieflacon.

Het oplosmiddel is een heldere/kleurloze oplossing.

Het oplosmiddel voor Extavia wordt geleverd in een 2,25 ml voorgevulde injectiespuit en bevat 1,2 ml natriumchloride 5,4 mg/ml (0,54% g/v) oplossing voor injectie.

Extavia is verkrijgbaar in verpakkingen van:

- 5 injectieflacons interferon bèta-1b en 5 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel.
- 14 injectieflacons interferon bèta-1b en 14 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel.
- 15 injectieflacons interferon bèta-1b en 15 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel.
- 14 injectieflacons interferon bèta-1b en 15 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel.
- 3 maanden multiverpakking met 42 (3x14) injectieflacons met interferon bèta-1b en 42 (3x14) voorgevulde spuiten met oplosmiddel.
- 3 maanden multiverpakking met 45 (3x15) injectieflacons met interferon bèta-1b en 45 (3x15) voorgevulde spuiten met oplosmiddel.
- 3 maanden multiverpakking met 42 (3x14) injectieflacons met interferon bèta-1b en 45 (3x15) voorgevulde spuiten met oplosmiddel.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijlage: WERKWIJZE VOOR ZELFINJECTIE

De volgende instructies en afbeeldingen leggen uit hoe u Extavia moet bereiden voor injectie en hoe u Extavia bij uzelf moet injecteren. Lees de instructies zorgvuldig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of verpleegkundige zal u helpen het proces van zelftoediening aan te leren. Probeer niet om bij uzelf een injectie toe te dienen totdat u zeker weet dat u begrijpt hoe de injectieoplossing moet worden bereid en hoe u bij uzelf de injectie moet toedienen.

DEEL I: STAP VOOR STAP INSTRUCTIES

De instructies bestaan uit de volgende stappen:

- A) Algemeen advies**
- B) Voorbereiding voor de injectie**
- C) Bereiding en optrekken van de oplossing voor injectie, stap voor stap**
- D) De injectie handmatig zetten (om een injectie met de ExtaviPro 30G auto-injector te zetten, raadpleeg de instructies voor gebruik, die bij de auto-injector geleverd zijn)**

A) Algemeen advies

- **Zorg voor een goed begin!**

U zal merken dat de behandeling binnen enkele weken deel uitmaakt van uw dagelijkse routinebezigheden. In het begin geven de volgende tips misschien ondersteuning:

- Richt een permanente bewaarplaats in op een handige plaats, buiten het zicht en bereik van kinderen, zodat u de Extavia en andere middelen altijd gemakkelijk kunt vinden. Zie voor meer informatie over de bewaaromstandigheden punt 5 van de bijsluiter, “Hoe bewaart u dit middel?”.
- Probeer uzelf de injectie elke dag op dezelfde tijd toe te dienen. Op die manier onthoudt u het gemakkelijker en is het gemakkelijker een tijdsduur in te plannen waarin u niet gestoord wordt. Zie voor meer informatie over hoe u Extavia moet gebruiken punt 3 van de bijsluiter, “Hoe gebruikt u dit middel?”.
- Bereid een dosis pas als u klaar bent voor de injectie. Na het mengen van het Extavia moet u de injectie direct toedienen. (Als dit geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt zie punt 5 van de bijsluiter “Hoe bewaart u dit middel?”).
- **Belangrijke tips om te onthouden**
 - Wees consistent - gebruik dit geneesmiddel zoals beschreven onder punt 3 van de bijsluiter “Hoe gebruikt u dit middel?”. Controleer de dosering altijd tweemaal.
 - Bewaar uw spuit en de naaldcontainer voor de spuit buiten het zicht en bereik van kinderen; sluit de voorraad indien mogelijk af.
 - Gebruik spuiten en naalden nooit opnieuw.
 - Gebruik altijd een steriele (aseptische) techniek zoals hierin beschreven.
 - Gooi de gebruikte spuiten altijd weg in de daarvoor bestemde naaldcontainer.

B) Voorbereiding voor de injectie

• Een injectieplaats kiezen

Beslis, voordat u de injectie klaarmaakt, waar u gaat spuiten. U dient dit geneesmiddel te injecteren in de vetrijke laag tussen de huid en een spier (d.w.z. onderhuids, ongeveer 8 mm tot 12 mm onder de huid). De beste plaatsen voor injecties zijn die waar de huid los en zacht is, en niet in de buurt van gewrichten, zenuwen en botten, bijvoorbeeld in de buik, arm, dij of bil.

Belangrijk:

Het beschermkapje van de voorgevulde injectiespuit bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Daarom kan het beschermkapje natuurlijk latexrubber bevatten. Als u allergisch bent voor latex, vertel dit aan uw arts voordat Extavia wordt gebruikt.

Gebruik geen plaatsen waar u bobbel, harde knobbel, builen of pijn voelt, of die verkleuringen, ingevallen plekken, korstjes of open plekken vertonen. Overleg met uw arts of verpleegkundige over deze plekken en over eventuele andere ongebruikelijke plekken die u vindt.

U dient bij elke injectie de injectieplaats af te wisselen. Als sommige gebieden te moeilijk te bereiken zijn, kunt u een familielid of vriend(in) vragen om u bij deze injecties te helpen. Volg de serie stappen die is weergegeven in het schema aan het einde van de Bijlage (zie Deel II “Afwisselen van injectieplaats”) en u bent na 8 injecties (16 dagen) weer terug bij de eerste injectieplaats. Daardoor krijgt elke injectieplaats de kans om zich volledig te herstellen voordat een nieuwe injectie wordt toegediend.

Bekijk het rotatieschema aan het eind van deze bijlage om te leren hoe u een injectieplaats kiest. Er is ook een voorbeeld van een patiëntendagboek (zie Bijlage Deel III) om u een idee te geven hoe u de plaatsen en datums van de injecties bij kunt houden.

• Geneesmiddel

U heeft het geneesmiddel nodig:

- 1 Extavia injectieflacon (met poeder voor de oplossing voor injectie)
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor Extavia (natriumchloride-oplossing)

Om uw geneesmiddel op te lossen en toe te dienen, moet u een ExtaviPro 30G set voor toediening gebruiken (gescheiden geleverd van uw geneesmiddel) die de volgende onderdelen bevat, alsmede instructies hoe u deze onderdelen moet gebruiken:

- Flaconverbindingstukken voor gebruik bij het reconstitueren (oplossen) van uw geneesmiddel
- 30-gauge naalden voor het injecteren van uw geneesmiddel
- Alcoholgaasjes

U heeft ook een naaldcontainer nodig voor de gebruikte spuiten en naalden.

De 30-gauge naalden geleverd bij de set voor toediening van dit geneesmiddel kunnen worden gebruikt voor handmatige injectie **OF** met een ExtaviPro 30G auto-injector.

Gebruik een geschikt ontsmettingsmiddel voor ontsmetting van de huid dat u wordt aanbevolen door uw apotheker.

C) Bereiding en optrekken van de oplossing voor injectie, stap voor stap



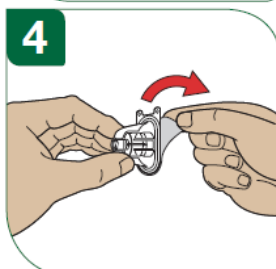
1 - Was uw handen grondig met water en zeep voordat u aan de bereiding begint.



2 - Verwijder het flip-off kapje van de Extavia flacon. U kunt het beste uw duim gebruiken i.p.v. uw nagel, omdat uw nagel kan afbreken. Plaats de flacon op de tafel.



3 - Veeg de bovenkant van de flacon met een alcoholgaasje af, waarbij het gaasje slechts in één richting wordt bewogen. Laat het gaasje bovenop de flacon liggen.

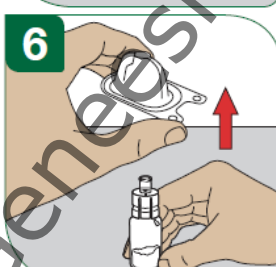


4 - Trek de afdekking los van de verpakking van het flaconverbindingstuk en verwijder deze.

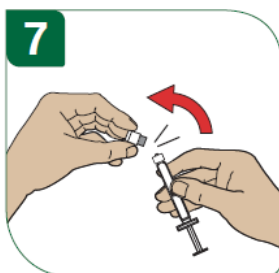
Haal het flaconverbindingstuk niet uit zijn verpakking.



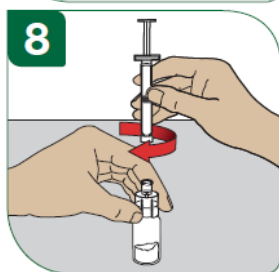
5 - Haal het gaasje van de bovenkant van de flacon. Gebruik de verpakking om het flaconverbindingstuk vast te pakken. Maak het aan de flacon vast door het naar beneden te drukken tot het flaconverbindingstuk de bovenkant van de flacon doorboort en eromheen vastzit.



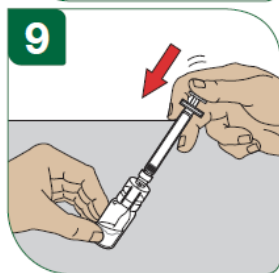
6 - Houd de randen van de verpakking stevig vast om deze te verwijderen en af te voeren **terwijl u ervoor zorgt dat het flaconverbindingstuk op de flacon blijft zitten.**



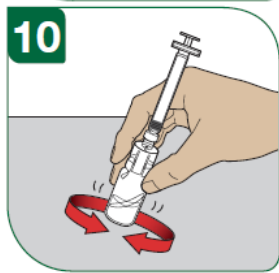
7 - Neem de voorgevulde spuit met het oplosmiddel uit de verpakking. Klik los en voer de punt van de spuit af.
N.B.: Let op dat u het blootgestelde uiteinde van de spuit niet aanraakt. Druk de zuiger niet in.



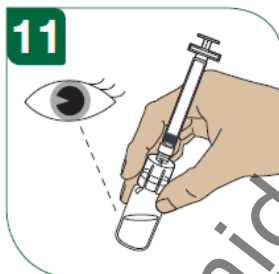
8 - Houd de flacon en het verbindingstuk stevig vast, en schroef de spuit volledig op het flaconverbindingstuk. Dit vormt het geheel van spuit en flacon.



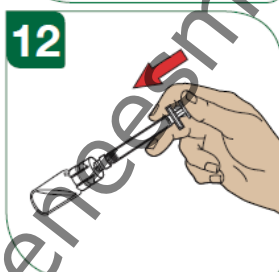
9 - Houd het geheel van spuit en flacon licht gekanteld. Druk de zuiger langzaam naar beneden zodat de vloeistof langs de binnenwand van de flacon loopt. Breng **al** het oplosmiddel over in de injectieflacon.
N.B.: Schud de flacon niet omdat dit overmatig schuimen kan veroorzaken.



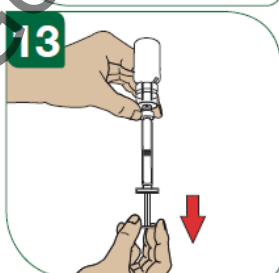
10 - Houd de flacon tussen uw duim en vingers. Zwenk het geheel van spuit en flacon voorzichtig rond tot het poeder volledig is opgelost.
N.B.: U mag de flacon niet schudden.



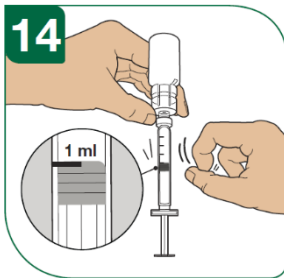
11 - Bekijk de oplossing zorgvuldig. Deze moet helder zijn en mag geen vaste deeltjes bevatten.
N.B.: Als de oplossing verkleurd is of vaste deeltjes bevat, voer deze dan af en begin opnieuw met een nieuwe spuit en flacon uit de doos.
Als er overmatig schuim aanwezig is – wat kan gebeuren als de flacon wordt geschud of te krachtig wordt gezwenkt – laat de flacon dan rusten tot het schuim weg is getrokken.



12 - Controleer of de zuiger volledig ingedrukt blijft voordat u verdergaat met de volgende stap, omdat die van plaats veranderd kan zijn.

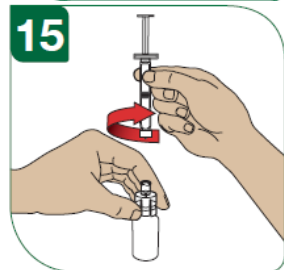


13 - Draai het geheel van spuit en flacon om zodat de flacon zich bovenaan bevindt. Trek de zuiger langzaam terug om alle oplossing in de spuit te trekken.



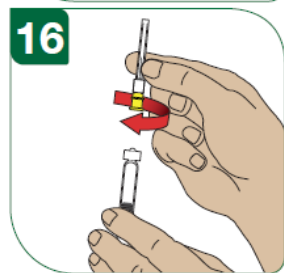
14 - Verwijder eventuele overtollige luchtbelletjes door voorzichtig tegen de spuit te tikken. Duw de zuiger naar de **1 ml**-markering (of naar het volume dat u door uw arts is voorgeschreven).

N.B.: Het kan nodig zijn de positie van de zuiger een aantal keer heen en weer aan te passen om ervoor te zorgen dat overtollige luchtbelletjes zijn verdwenen en er 1 ml vloeistof in de spuit zit.



15 - Schroef de spuit los, waarbij u het flaconverbindingstuk op de flacon laat.

Voer de flacon en de resterende, ongebruikte oplossing af in de naaldcontainer.



16 - Neem de naald uit de verpakking en schroef hem stevig op de punt van de spuit.



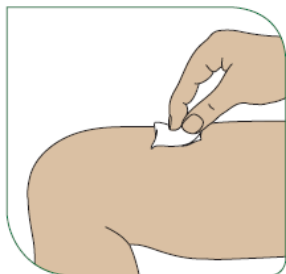
17 - Laat de beschermhuls van de naald zitten. U bent nu klaar om handmatig uzelf te injecteren of om de ExtaviPro 30G auto-injector te gebruiken voor de toediening van Extavia.

Bewaren na reconstitutie

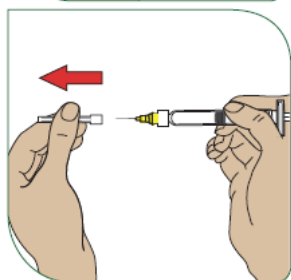
Als u, om welke reden dan ook, de Extavia niet onmiddellijk kunt injecteren, kunt u de klaargemaakte oplossing vóór gebruik gedurende maximaal 3 uur gekoeld bewaren. Vries de oplossing niet in, en wacht niet langer dan 3 uur voordat u de oplossing injecteert. **Als er meer dan 3 uur voorbij is gegaan, gooi de medicatie dan weg en maak een nieuwe injectie klaar.** Wanneer u de oplossing gebruikt, warm deze dan eerst op door de spuit of flacon in uw handen te houden alvorens te injecteren om pijn te vermijden.

D) De injectie handmatig zetten (om een injectie met de ExtaviPro 30G auto-injector te zetten, raadpleeg de instructies voor gebruik, die bij de auto-injector geleverd zijn)

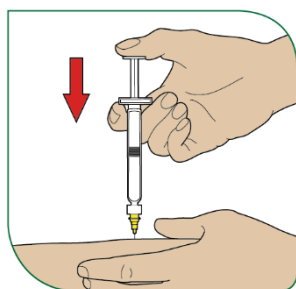
1 - Kies een injectieplaats (zie de rubriek “Een injectieplaats kiezen” en de tekeningen aan het einde van deze bijsluiter) en noteer deze in uw patiëntendagboek.



2 - Gebruik een alcoholdoekje om de huid op de injectieplaats af te vegen. Laat de huid drogen aan de lucht. Gooi het doekje weg.



3 - Verwijder de beschermhuls van de naald door te trekken; niet draaien.



4 - Knijp de huid waar mogelijk zachtjes samen rond de ontsmette injectieplaats (om deze iets omhoog te brengen).

5 - Houd de spuit vast zoals een potlood of een dartpijl, druk de naald onder een hoek van 90° recht in de huid met een snelle, vaste beweging.

6 - Injecteer het geneesmiddel (door de zuiger langzaam en gelijkmatig volledig in te drukken tot de spuit leeg is).

7 - Werp de spuit in de naaldcontainer.

DEEL II: AFWISSELEN VAN INJECTIEPLAATS

U moet voor elke injectie een nieuwe plaats kiezen om het gebied de tijd te geven om te herstellen en zodoende infectie te voorkomen. Advies over de te kiezen gebieden wordt gegeven in het eerste deel van deze Bijlage. Het is een goed idee om te weten waar u de injectie wilt inbrengen voordat u de spuit klaarmaakt. Het schema dat is weergegeven in het onderstaande diagram helpt u om voldoende afwisseling aan te brengen in de plaatsen. Als de eerste injectie bijvoorbeeld wordt gegeven in de rechterzijde van de buik, kies dan de linkerzijde voor de tweede injectie, ga dan verder naar de rechterzijde voor de derde, en zo verder volgens het diagram tot alle geschikte gebieden van het lichaam zijn gebruikt. Noteer waar en wanneer u zichzelf een injectie hebt toegediend. Dit kunt u o.a. doen door de injectieplaats te noteren op het bijgesloten patiëntendagboek.

Door dit schema te volgen komt u na 8 injecties (16 dagen) terug bij het eerste gebied (bijv. de rechterzijde van de buik). Dit wordt een rotatiecyclus genoemd. In ons voorbeeldschema wordt elk gebied op zijn beurt onderverdeeld in 6 injectieplaatsen (dit geeft in totaal 48 injectieplaatsen), links en rechts: bovenste, middelste en onderste gedeelte van elk gebied. Als u na een rotatiecyclus terugkomt bij een gebied kiest u de verst gelegen injectieplaats binnen dit gebied. Als een gebied pijnlijk wordt, overleg dan met uw arts of verpleegkundige over het kiezen van andere injectieplaatsen.

Rotatieschema

Om voldoende afwisseling te brengen in de injectieplaatsen, raden wij u aan om een rapport bij te houden van de data en de plaatsen van injectie. U kunt het volgende rotatieschema gebruiken.

Werk elke rotatiecyclus om de beurt af. Elke cyclus bestaat uit 8 injecties (16 dagen), die achtereenvolgens worden gegeven in gebied 1 tot en met gebied 8. Door deze volgorde aan te houden, geeft u elk gebied de kans om te herstellen voordat er een nieuwe injectie in wordt gegeven.

- Rotatiecyclus 1:** Linkerbovengedeelte van elk gebied
- Rotatiecyclus 2:** Rechterondergedeelte van elk gebied
- Rotatiecyclus 3:** Linkermiddengedeelte van elk gebied
- Rotatiecyclus 4:** Rechterbovengedeelte van elk gebied
- Rotatiecyclus 5:** Linkerondergedeelte van elk gebied
- Rotatiecyclus 6:** Rechtermiddengedeelte van elk gebied

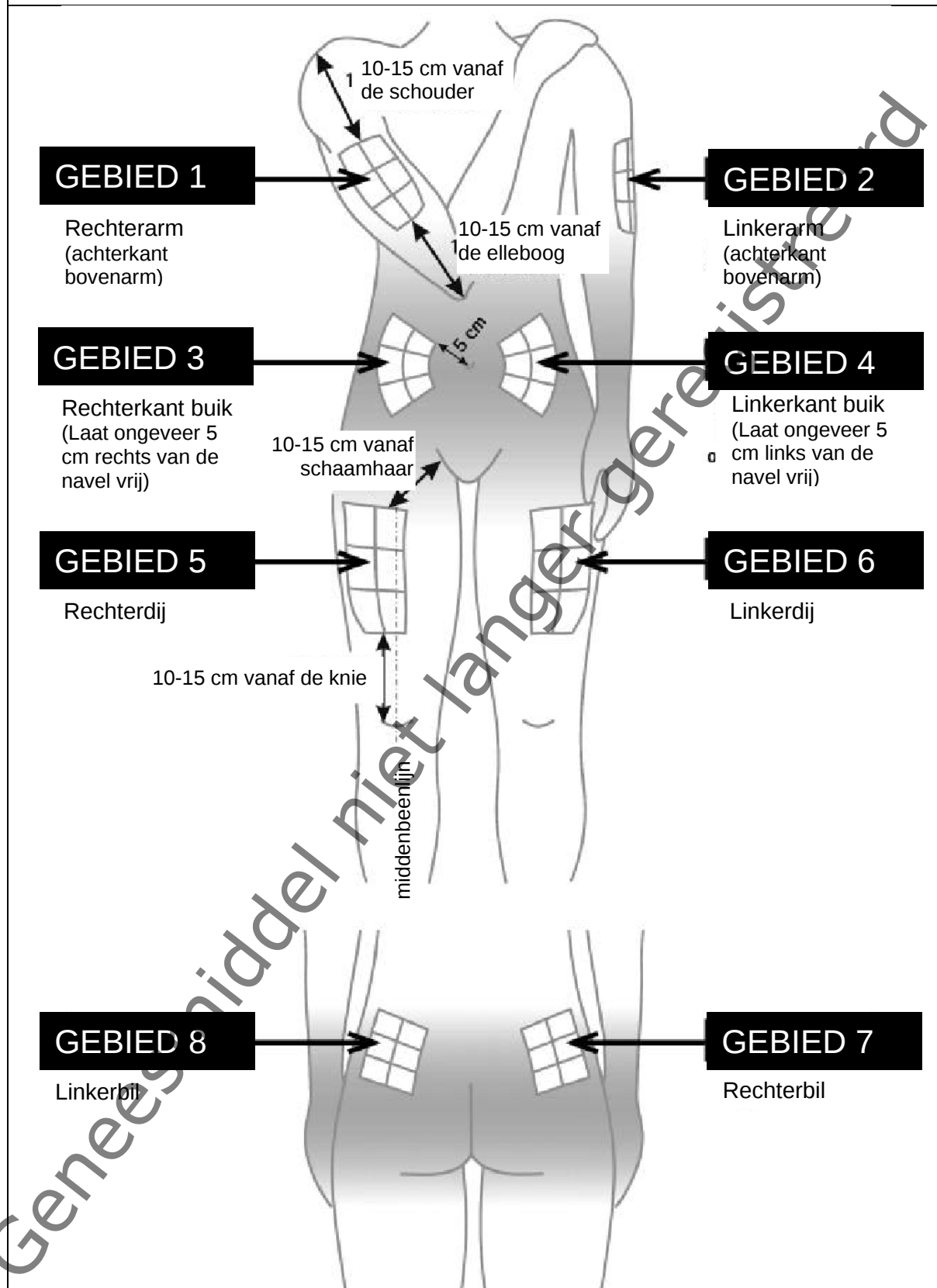
DEEL III: EXTAVIA Patiëntendagboek

Aanwijzingen voor het noteren van de injectieplaatsen en datums van uw injecties

- Begin met uw eerste injectie (of ga uit van uw laatste injectie als u geen nieuwe Extavia-gebruiker bent).
- Kies een injectieplaats. Als u al eerder Extavia heeft gebruikt, start dan met het gebied dat tijdens de laatste rotatiecyclus (d.w.z. de laatste 16 dagen) niet gebruikt is.
- Noteer na de injectie de gebruikte injectieplaats en de datum in de tabel in uw patiëntendagboek (zie voorbeeld: Noteren van de plaats en datum van uw injecties).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ROTATIESCHEMA:



VOORBEELD VAN EEN PATIËTENDAGBOEK:

Noteren van plaats en datum van uw injecties

Rechterarm

04/12	
	20/12

Rechterkant buik

08/12	

Rechterdij

12/12	

Linkerarm

06/12	

Linkerkant buik

10/12	

Linkerdij

14/12	

Linkerbil

18/12	

Rechterbil

16/12	

