

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Extavia 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Extavia inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE) rekombinant interferon beta-1b per hetteglass\*.

Etter rekonstituering inneholder hver ml 250 mikrogram (8,0 millioner IE) rekombinant interferon beta-1b.

\*genteknologisk fremstilt fra Escherichia coli stamme.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver - hvitt til gråhvitt i farge.

Væske - klar/fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Extavia er indisert for behandling av

- Pasienter med enkeltstående demyeliniserende hendelse med en aktiv inflammatorisk prosess, hvis den er alvorlig nok til å kreve behandling med kortikosteroider intravenøst, dersom alternativ diagnose er utelukket, og dersom det fastslås at det foreligger en høy risiko for at de vil utvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se punkt 5.1).
- Pasienter med multipel sklerose (MS) med remitterende forløp og to eller flere eksaserbasjoner innenfor de to siste årene.
- Pasienter med multipel sklerose med sekundært progressivt forløp med aktiv sykdom, tydeliggjort ved eksaserbasjoner.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Extavia skal initieres av lege med erfaring fra behandling av MS.

#### Dosering

##### Voksne og ungdom fra 12-17 år

Anbefalt dose av Extavia er 250 mikrogram (8,0 millioner IE) i 1 ml av den ferdig tilberedte oppløsningen (se pkt. 6.6), og skal gis som subkutan injeksjon annenhver dag.

Generelt anbefales dosetitrering ved starten av behandlingen.

Pasienter bør starte med en subkutan dose på 62,5 mikrogram (0,25 ml) annenhver dag, og dette bør økes sakte til en dose på 250 mikrogram (1,0 ml) annenhver dag, (se tabell A). Titreringsperioden kan justeres, dersom det oppstår signifikante bivirkninger. Med henblikk på å oppnå en adekvat effekt, bør en dose på 250 mikrogram (1,0 ml) annenhver dag nås.

**Tabell A Skjema for dosetitrering\***

Behandlingsdag	Dose	Volum
1, 3, 5	62,5 mikrogram	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogram	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogram	0,75 ml
≥19	250 mikrogram	1,0 ml

\* Titreringsperioden kan justeres dersom det oppstår signifikante bivirkninger.

Optimal dosering er ikke fullstendig klarlagt.

Man kan på det nåværende tidspunkt ikke si hvor lenge pasienten bør behandles. Det finnes oppfølgingsdata fra kontrollerte kliniske studier på multippel sklerose pasienter med remitterende forløp i inntil 5 år, og i inntil 3 år for pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose. Hos pasienter med multippel sklerose med remitterende forløp er det vist behandlingseffekt i de to første årene. Tilgjengelige data for de resterende tre årene tyder på at behandlingseffekten ved Extavia holder seg i hele perioden.

Hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multippel sklerose, er effekten vist over en periode på tre år.

Behandling anbefales ikke for pasienter med remitterende MS som har hatt færre enn 2 eksaserbasjoner i løpet av de siste 2 årene eller hos pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose som ikke har hatt aktiv sykdom i de siste 2 årene.

Dersom pasienten ikke responderer på behandlingen, f.eks. ved jevn forverring i henhold til Expanded Disability Status Scalaen (EDSS) gjennom 6 måneder, eller om det i tillegg til Extavia-behandling kreves minst 3 behandlinger med adrenokortikotropt hormon (ACTH) eller kortikosteroidbehandling i løpet av en ettårsperiode, skal behandlingen med Extavia seponeres.

#### Pediatrik populasjon

Det er ikke utført kliniske studier eller farmakokinetiske studier hos barn og ungdom. Begrensede publiserte data tyder imidlertid på at sikkerhetsprofilen hos ungdom fra 12 til 17 år som får Extavia 8,0 millioner IE subkutan annenhver dag, er tilsvarende den som man finner hos voksne. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Extavia hos barn under 12 år, og derfor skal ikke Extavia brukes hos denne populasjonen.

#### Administrasjonsmåte

Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres subkutan annenhver dag.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med nåværende alvorlige depressive lidelser og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Pasienter med leversvikt (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### Forstyrrelser i immunsystemet

Administrasjon av cytokiner til pasienter med en tidligere konstatert monoklonal gammopati har vært satt i forbindelse med utvikling av systemisk kapillærblødningssyndrom med sjokklignende symptomer og dødelig utgang.

### Gastrointestinale sykdommer

Tilfeller av pankreatitt har blitt observert ved bruk av Extavia, ofte i forbindelse med hypertriglyseridemi.

### Nevrologiske sykdommer

Det skal utvises forsiktighet ved administrering av Extavia til pasienter med tidligere eller nåværende depressive lidelser, og spesielt dem med selvmordstanker (se pkt. 4.3). Depresjoner og selvmordstanker forekommer oftere hos pasienter med multipel sklerose og i forbindelse med interferonbruk. Pasienter som behandles med Extavia, skal rådes til å kontakte sin foreskrivende lege umiddelbart ved eventuelle symptomer på depresjon og eller selvmordstanker. Pasienter med depresjoner må følges nøye under behandling med Extavia, og gis riktig behandling. Seponering av behandlingen med Extavia bør overveies (se pkt. 4.3 og 4.8)

Man må være forsiktig med bruk av Extavia hos pasienter med anfall i sykehistorien, hos pasienter som behandles med antiepileptika, og særlig hos pasienter med epilepsi hvor behandling med antiepileptika ikke gir adekvat kontroll (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette legemidlet inneholder humant albumin, og derfor innebærer det en potensiell risiko for overføring av virale sykdommer. En risiko for overføring av Creutzfeld-Jacobs sykdom (CJD) kan heller ikke utelukkes.

### Laboratorietester

Hos pasienter med kjent sykehistorie på tyreoidaforstyrrelser eller ved kliniske indikasjoner, anbefales det å ta regelmessige prøver av tyreoidafunksjon.

I tillegg til disse laborietestene som vanligvis kreves for overvåkning av pasienter med MS, anbefales det å ta fullstendige prøver for hematologisk status og differensieltellinger av hvite blodlegemer, blodplattetellinger og ta prøver for blodkjemi, herunder funksjonstester av leveren (f.eks. aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) og gamma glutamyltransferase) før behandlingsstart, og så regelmessig under behandlingen med Extavia, samt senere med jevne mellomrom ved manglende kliniske symptomer.

Pasienter med anemi, trombocytopeni eller leukopeni (alene eller i enhver kombinasjon) kan kreve mer intensiv overvåkning av komplette blodcelletellinger, med differensial- og blodplattetellinger. Pasienter som utvikler neutropeni, skal overvåkes nøye med hensyn til utvikling av feber eller infeksjoner. Det er observert trombocytopeni, med kraftig reduksjon i blodplateantallet.

### Sykdommer i lever og galleveier.

I kliniske studier ble forhøyede verdier av serumtransaminaser svært ofte observert hos pasienter behandlet med Extavia. Men dette var i de fleste tilfeller mildt og forbigående. På samme måte som ved andre betainterverferoner har det vært rapportert om tilfeller av alvorlig leverskade, deriblant leversvikt, hos pasienter behandlet med Extavia. De alvorligste tilfellene forekom vanligvis hos pasienter som ble behandlet med andre medikamenter eller substanser med kjent hepatotoksisk effekt, eller pasienter med komorbide medisinske tilstander (for eksempel metastaserende malign sykdom, alvorlige infeksjoner og sepsis, alkoholmisbruk).

Pasienter skal overvåkes med tanke på tegn på leverskade. Ved forhøyede verdier av serumtransaminaser skal nøye overvåking og undersøkelser foretas. Extaviabehandling bør vurderes seponert dersom forhøyelsen er betydelig eller hvis den ses i forbindelse med kliniske symptomer f.eks. på gulsott. I fravær av kliniske tegn på leverskader, og etter normalisering av leverenzymmer, kan behandling med interferon beta-1b igjen vurderes under nøye oppfølging av leverfunksjonen.

### Trombotisk mikroangiopati (TMA) og hemolytisk anemi (HA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplattetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Tilfeller av HA som ikke er forbundet med TMA, inkludert autoimmun HA, har også blitt rapportert med interferon beta-produkter. Det har blitt rapportert livstruende og fatale tilfeller. Tilfeller av TMA og/eller HA har blitt rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Hvis TMA og/eller HA blir diagnostisert, og det mistenkes en sammenheng med Extavia, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies ved TMA), og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

### Sykdommer i nyre og urinveier

Det skal utvises forsiktighet og gjennomføres nøye overvåking ved administrasjon av interferon beta til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

### Nefrotisk syndrom

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Extavia bør vurderes.

### Hjertesykdommer

Extavia bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende signifikante hjertesykdommer, for eksempel kongestiv hjertesvikt, sykdommer i koronararterien eller arrytmi. Disse skal overvåkes med tanke på en forverring av hjertetilstanden, særlig i startfasen av behandlingen med Extavia.

Mens Extavia ikke har noen kjent direktevirkende hjertetoksisitet, kan symptomene til det influensaliknende syndromet som assosieres med betainterferoner, vise seg å virke belastende for pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom. I perioden etter markedsføring er det mottatt svært sjeldne rapporter om forbigående forverret hjertestatus i starten av behandling med Extavia hos pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom.

Tilfeller av kardiomyopati har vært rapportert. Dersom dette oppstår, og det er mistanke om sammenheng med Extavia, skal behandlingen avbrytes.

### Overfølsomhetsreaksjoner

Det kan oppstå alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (alvorlige akutte reaksjoner, som for eksempel bronkospasme, anafylaktisk reaksjon og urtikaria). I alvorlige tilfeller skal Extaviabehandlingen avbrytes og egnet medisinsk behandling igangsettes.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert infeksjon på injeksjonsstedet og nekrose på injeksjonsstedet, er rapportert hos pasienter som bruker Extavia, se pkt. 4.8. Nekrose på injeksjonsstedet kan være omfattende og involvere både muskelfascia og fett, og kan derfor føre til arrdannelse. I sjeldne tilfeller kreves fjerning av dødt vev, eller enda sjeldnere hudtransplantasjon og tilheling kan ta opptil 6 måneder.

Hvis pasienten får sprekker i huden, eventuelt sammen med hevelse eller sekresjon av væske fra injeksjonsstedet, bør pasienten rådes til å konsultere legen sin før han eller hun fortsetter med injeksjoner av Extavia.

Dersom pasienten har flere lesjoner, skal Extavia seponeres inntil tilheling har funnet sted. Pasienter med én lesjon kan fortsette med Extavia, forutsatt at nekrosen ikke er for omfattende, da erfaring viser at hos noen pasienter har nekrosen på injeksjonsstedet blitt leget under behandling med Extavia.

For å minske risikoen for infeksjon på injeksjonsstedet og nekroser på injeksjonsstedet skal pasientene rådes til å:

- bruke aseptisk injeksjonsteknikk,
- variere injeksjonssted for hver dose.

Forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet kan reduseres ved å bruke autoinjektor. I hovedstudien av pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multippel sklerose, ble det brukt autoinjektor hos et flertall av pasientene. Det ble observert færre reaksjoner og nekroser på injeksjonsstedet i denne studien enn i de andre hovedstudiene.

Pasientens injeksjonsteknikk av legemidlet bør følges opp regelmessig, spesielt hvis reaksjoner på injeksjonsstedet har forekommet.

### Immunogenisitet

Som for alle terapeutiske proteiner finnes det et potensiale for immunogenisitet. I kontrollerte kliniske studier ble det tatt serumprøver hver 3. måned for å overvåke utviklingen av antistoffer mot Extavia.

I ulike kontrollerte kliniske studier utviklet mellom 23 % og 41 % av pasientene nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1b i serum ved minst to påfølgende målinger. Mellom 43 % og 55 % av disse pasientene gikk over til en stabil negativ antistoffstatus (basert på to påfølgende negative målinger) under den påfølgende observasjonsperioden i disse studiene.

Utviklingen av nøytraliserende aktivitet er forbundet med en redusert klinisk effekt kun i forbindelse med anfall. Noen analyser antyder at denne effekten kan være mer uttalt hos pasienter med nøytraliserende aktivitet med høyere titernivåer.

I studien av pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multippel sklerose, ble nøytraliserende aktivitet som ble målt hver 6. måned observert minst en gang hos 32 % (89) av pasientene som umiddelbart ble behandlet med Extavia. 60 % (53) av disse pasientene vendte tilbake til negativ status basert på siste tilgjengelige vurdering innenfor en femårsperiode. Innenfor denne perioden ble utviklingen av nøytraliserende aktivitet assosiert med en signifikant økning av nylig aktive lesjoner og volum av T2-lesjoner ved magnetisk resonanstomografi (MRI-undersøkelser). Dette så imidlertid ikke ut til å være assosiert med en reduksjon av klinisk effekt (med henblikk på tiden til klinisk definitiv multippel sklerose (clinically definite multiple sclerosis [CDMS], tiden frem til bekreftet EDSS-progresjon og anfallsfrekvens).

Ingen bivirkninger har vært assosiert med utviklingen av nøytraliserende aktivitet.

*In vitro* er det påvist at antistoffer mot Extavia kryssreagerer med naturlig interferon beta. Dette er imidlertid ikke undersøkt *in vivo*, og den kliniske relevansen er uklar.

Det foreligger begrensede og uklare data på pasienter som har utviklet nøytraliserende aktivitet etter fullført behandling med Extavia

Avgjørelsen om å fortsette eller avslutte behandlingen bør heller baseres på klinisk sykdomsaktivitet enn på statusen til den nøytraliserende aktiviteten.

### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. så godt som «natriumfritt».

### Latekssensitive individer

Den avtagbare kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten med Extavia inneholder et derivat av naturgummilateks. Selv om det ikke er påvist naturgummilateks i kanylehetten, er ikke sikker bruk av Extavia ferdigfylt sprøyte hos latekssensitive individer undersøkt, og en potensiell risiko for hypersensitivitetsreaksjoner kan derfor ikke utelukkes.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Effekten på legemiddelmetabolismen av behandling annenhver dag med 250 mikrogram (8,0 millioner IE) Extavia hos MS-pasienter er ikke kjent. Kortikosteroid- eller ACTH-behandling i opptil 28 dager under episoder med forverring, ble godt tolerert av pasienter som samtidig fikk Extavia.

Da klinisk erfaring fra MS-pasienter er mangelfull, er bruk av Extavia sammen med immunmodulatorer, med unntak av kortikosteroider og ACTH, ikke anbefalt.

Det er rapportert at interferoner er årsak til reduksjon av aktiviteten av hepatisk cytokrom P450-enzymet både hos mennesker og dyr. Forsiktighet bør utvises når Extavia brukes sammen med legemidler med en smal terapeutisk indeks, og som i stor grad er avhengig av cytokrom P450-systemet for utskillelse, f.eks. antiepileptika. Ytterligere forsiktighet bør utvises ved samtidig medisinerings som påvirker bloddannende organer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En stor mengde data (over 1 000 graviditeter) fra interferon beta graviditetsregistre, nasjonale registre og erfaring etter markedsføring indikerer ikke økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser etter eksponering for interferon beta før unnfangelse eller ved eksponering i løpet av første trimester av graviditeten.

Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker. Dette skyldes at innsamlet data kommer fra et tidspunkt hvor bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet, og behandling sannsynligvis ble avbrutt når graviditet ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er svært begrenset erfaring fra eksponering under andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut ifra data som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Extavia under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

### Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1b til morsmelk, kombinert med interferon beta sine kjemiske/fysiologiske egenskaper, tyder på at mengden interferon beta-1b som skilles ut i morsmelk hos mennesker er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Extavia kan brukes under amming.

### Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bivirkninger relatert til sentralnervesystemet i forbindelse med Extaviabehandling kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner hos enkelte spesielt mottakelige pasienter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I begynnelsen av behandlingen er bivirkninger vanlige, men de avtar vanligvis etter hvert. De hyppigst observerte bivirkningene er influensaliknende symptomer (feber, frysninger, artralgi, malaise, svetting, hodepine eller myalgi) som vanligvis skyldes legemidlets farmakologiske virkninger, og reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet oppstår ofte etter administrasjon av Extavia. Rødhet, hovenhet, misfarging, inflammasjon, smerte, overfølsomhet, infeksjon, nekrose og uspesifikke reaksjoner hadde en signifikant forbindelse med Extaviabehandling med 250 mikrogram (8,0 millioner IE).

De alvorligste rapporterte bivirkningene inkluderer trombotisk mikroangiopati (TMA) og hemolytisk anemi (HA).



Generelt anbefales dosetitrering ved behandlingsstart for å øke toleransen overfor Extavia (se punkt 4.2). Influensaliknende symptomer kan også reduseres ved å gi ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet kan reduseres ved å bruke autoinjektor.

### Bivirkningstabell

Følgende tabell med bivirkninger er basert på rapporter fra kliniske studier og fra overvåkning av Extavia-bruk etter markedsføring (svært vanlige  $\geq 1/10$ , vanlige  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ , mindre vanlige  $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ , sjeldne  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ , svært sjeldne  $< 1/10\ 000$ ). Den mest egnede MedDRA-terminen er brukt for å beskrive en bestemt bivirkning og dens synonymer og assosierte tilstander.

**Tabell 1 Bivirkninger basert på rapportert fra kliniske studier og registrert ved overvåkning etter markedsføring (frekvenser - hvor kjent - beregnet basert på samlede data fra kliniske studier)**

Organklassesystem	Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )	Vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$ )	Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$ )	Frekvens ikke kjent
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Redusert lymfocytall ( $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , Redusert antall hvite blodceller ( $< 3\ 000/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , Redusert absolutt nøytrofiltall ( $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup>	Lymfadenopati, Anemi	Trombocytopeni	Trombotisk mikroangiopati <sup>d</sup> inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk-k-uremisk syndrom <sup>b</sup>	Hemolytisk anemi <sup>a/d</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>				Anafylaktiske reaksjoner	Kapillær-lekkasje-syndrom ved pre-eksisterende monoklonal gammopati <sup>a</sup>
<b>Endokrine sykdommer</b>		Hypotyroidisme		Hypertyroidisme, Tyreoid forstyrrelse	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		Vektøkning, Vekttap	Økte triglyserider i blod	Anoreksi <sup>a</sup>	
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Forvirring	Selvmoordsforsøk (se også pkt. 4.4), Emosjonell labilitet		Depresjon, Angst
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine, Insomni		Kramper		Svimmelhet
<b>Hjertesykdommer</b>		Takykardi		Kardiomyopati <sup>a</sup>	
<b>Karsykdommer</b>		Hypertensjon			Vasodilatasjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		Dyspné		Bronkospasme <sup>a</sup>	Pulmonal arteriell hypertensjon <sup>c</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Abdominalmerter			Pankreatitt	Kvalme, Oppkast, Diaré

<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	Økt alanin-aminotransferase (ALAT > 5 ganger baseline) <sup>e</sup>	Økt aspartat-aminotransferase (ASAT > 5 ganger baseline) <sup>e</sup> , Økt bilirubin i blod	Økt gamma-glutamyl-transferase, Hepatitt	Lever-skade, Leversvikt <sup>a</sup>	
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Utslett, Hudforstyrrelse	Urtikaria, Pruritus, Alopeci	Misfarging av huden		
<b>Sykdommer i muskler og bindevev</b>	Myalgi, Hypertoni, Artralgi				Legemiddelindusert lupus erythematosus
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	Akutt vannlatingstrang		Nefrotisk syndrom, Glomerulosklerose (se pkt. 4.4) <sup>a, b</sup>		
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		Menoragi, Impotens, Metroragi			Menstruasjonsforstyrrelser
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Reaksjon på injeksjonsstedet (diverse typer <sup>f</sup> ), Influensalignende symptomer (komplekse <sup>g</sup> ), Smerter, Feber, Frysninger, Perifert ødem, Asteni	Nekrose på injeksjonsstedet, Brystmerter, Malaise			Svette

<sup>a</sup> Bivirkninger som kun er registrert etter markedsføring.

<sup>b</sup> Klasseeffekt for interferon beta-preparater (se pkt. 4.4).

<sup>c</sup> Klasseeffekt for interferonpreparater, se ”Pulmonal arteriell hypertensjon” nedenfor.

<sup>d</sup> Livstruende og/eller fatale tilfeller har blitt rapportert.

<sup>e</sup> Laboratorieunormalitet

<sup>f</sup> ‘Reaksjon på injeksjonsstedet (diverse typer)’ omfatter alle bivirkninger som forekommer på injeksjonsstedet (unntatt nekrose på injeksjonsstedet), f.eks. følgende termer: atrofi på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet, infeksjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, kul på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet og reaksjon på injeksjonsstedet.

<sup>g</sup> ‘Influensalignende symptomkompleks’ beskriver influensasymptomer og/eller en kombinasjon av minst to bivirkninger av feber, frysninger, myalgi, malaise, svetting.

### Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Interferon beta-1b er gitt til voksne kreftpasienter i enkeltdoser på inntil 5500 mikrogram (176 million IE) intravenøst 3 ganger i uken uten at det er sett alvorlige bivirkninger som påvirker vitale funksjoner.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, interferoner, ATC-kode: L03AB08

Interferoner tilhører gruppen cytokiner, som er naturlig forekommende proteiner. Interferoner har en molekylvekt på mellom 15 000 og 21 000 Dalton. Det er identifisert 3 hovedgrupper interferoner: alfa, beta og gamma. Interferon alfa, interferon beta og interferon gamma har overlappende, men likevel atskilt biologisk aktivitet. Aktivitetene til interferon beta-1b er artspesifikke og derfor er den mest relevante farmakologiske informasjon om interferon beta-1b utledet fra undersøkelser på humane cellekulturer og humane *in vivo* studier.

#### Virkningsmekanisme

Interferon beta-1b har både antivirale og immunregulerende egenskaper. Virkningsmekanismen ved behandling av multippel sklerose er ikke klarlagt. Det er imidlertid kjent at de biologiske responsmodifiserende egenskaper til interferon beta-1b formidles gjennom interaksjon med spesifikke reseptorer på overflaten av humane celler. Bindingen av interferon beta-1b til disse reseptorene starter ekspresjon av en rekke genprodukter som man tror er mediatorer av den biologiske effekten av interferon beta-1b. En del av disse genproduktene er målt i serum og i cellulære blodfraksjoner fra pasienter som er behandlet med interferon beta-1b. Interferon beta-1b nedsetter bindingsaffiniteten og øker samtidig internaliseringen og nedbrytningen av interferon gamma-reseptor. Interferon beta-1b øker også supressoraktiviteten hos mononukleære celler i perifert blod.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Det er ikke utført spesielle studier på Extavias påvirkning av kretsløpet, luftveissystemet eller på funksjonen av endokrine organer.

#### Multippel sklerose med remitterende forløp (RR-MS)

Det ble utført en kontrollert klinisk studie av Extavia hos pasienter med multippel sklerose med remitterende forløp, som kunne gå uten hjelpemidler (baseline EDSS 0 til 5,5). Hos pasienter som fikk Extavia var det en reduksjon i frekvensen (30 %) og alvorlighetsgraden av de kliniske eksaserbasjonene og i antallet sykehusinnleggelses på grunn av sykdommen. I tillegg ble det eksaserbasjonsfrie intervallet forlenget. Det er ingen tegn på at Extavia har en effekt på varigheten av eksaserbasjonene eller på symptomene mellom eksaserbasjonene, og ingen signifikant effekt ble sett på utviklingen av sykdommen hos pasienter med multippel sklerose med remitterende forløp.

#### Multippel sklerose med sekundært progressivt forløp (SP-MS)

Det ble utført to kontrollerte kliniske studier av Extavia som omfattet totalt 1657 pasienter med multippel sklerose med sekundært progressivt forløp (baseline EDSS 3 til 6,5, dvs. pasienter som kunne gå). Pasienter med mildt utslag av sykdommen og pasienter som ikke kunne gå, ble ikke tatt med i studien. De to studiene viste inkonsekvente resultater for primært sluttidspunkt for bekreftet fremskritt, noe som tilsier en forsinkelse i sykdomsutviklingen.

En av de to studiene viste en statistisk signifikant forsinkelse i sykdomsutviklingen (Hazard ratio= 0,69, 95 % konfidensintervall (0,55, 0,86), p=0,0010, noe som tilsvarer en risikoreduksjon på 31 % på grunn av Extavia) og i tiden før rullestolavhengighet (Hazard ratio = 0,61, 95 % konfidensintervall (0,44, 0,85), p=0,0036, noe som tilsvarer en risikoreduksjon på 39 % på grunn av Extavia) hos pasienter som fikk Extavia. Denne effekten fortsatte gjennom observasjonsperioden på opptil 33 måneder. Behandlingseffekten oppstod hos pasienter på alle uferhetsnivåer som ble undersøkt, og uavhengig av eksaserbasjonsaktivitet.

Ved den andre studien av Extavia hos pasienter med multipel sklerose med sekundært progressivt forløp, ble det ikke observert noen forsinkelse i tiden før uførhet. Det er påvist at pasientene som var med i denne studien hadde generelt mindre aktiv sykdom enn i den andre studien av multipel sklerose med sekundært progressivt forløp.

I retrospektive metaanalyser som omfattet data fra begge studiene, ble det funnet en statistisk signifikant generell behandlingseffekt ( $p=0,0076$ ; 8,0 millioner IE Extavia kontra alle placebopasientene).

Retrospektive analyser i undergrupper viste at en behandlingseffekt på sykdomsutviklingen er mest sannsynlig hos pasienter med aktiv sykdom før behandlingen starter [Hazard Ratio 0,72, 95 % konfidensintervall (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , tilsvarende en risikoreduksjon på 28 % på grunn av Extavia hos pasienter med eksaserbasjoner eller uttalt EDSS-utvikling, 8,0 millioner IE Extavia kontra alle placebopasienter]. Fra disse retrospektive undergruppeanalysene fant en bevis som antyder at både eksaserbasjoner og uttalt EDSS-utvikling (EDSS > 1 poeng eller > 0,5 poeng for EDSS  $\geq 6$  i de to foregående årene) kan bidra til å identifisere pasientene med aktiv sykdom.

Ved begge studiene var det en reduksjon (30 %) i hyppigheten av kliniske eksaserbasjoner hos pasienter med multipel sklerose med sekundært progressivt forløp som fikk Extavia. Det er ikke påvist om Extavia har en effekt på varigheten av eksaserbasjonene.

#### Enkeltstående klinisk hendelse som tyder på multipel sklerose

Det ble utført en klinisk studie med Extavia hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse og magnetresonanstomografi (MRI) resultater som tyder på multipel sklerose (minst to klinisk stille lesjoner på T2-vektet MRI). Pasienter med monofokal eller multifokal start av sykdommen ble inkludert (dvs. pasienter med klinisk bevis på henholdsvis en enkelt eller minst to lesjoner i det sentrale nervesystemet). Enhver annen sykdom enn MS som ville gi en bedre forklaring av pasientens tegn og symptomer, måtte utelukkes. Denne studien bestod av to faser, en placebokontrollert fase fulgt av en på forhånd planlagt oppfølgingsfase. Den placebokontrollerte fasen varte i 2 år eller til pasienten utviklet klinisk definert multipel sklerose (CDMS), avhengig av hvilken som kom først. Etter den placebokontrollerte fasen gikk pasientene inn i en forhåndsplanlagt oppfølgingsfase med Extavia for å evaluere effektene av umiddelbar versus forsinket start av Extavia behandling, og sammenlignet pasienter initielt randomisert til Extavia ("umiddelbar behandlingsgruppe") med placebo ("forsinket behandlingsgruppe"). Pasienter og utprøvere forble blindet mot den initielle fordelingen.

I den placebokontrollerte fasen, forsinket Extavia fremskridelsen fra første kliniske hendelse til klinisk definitiv multipel sklerose (clinically definite multiple sclerosis - CDMS) på en statistisk signifikant og klinisk meningsfylt måte, tilsvarende en risikoreduksjon på 47 % (Hazard Ratio = 0,53, 95 % konfidensintervall (0,39, 0,73),  $p<0,0001$ ). I løpet av studieperioden på to år oppsto det CDMS hos 45 % av placebogruppen, sammenlignet med 28 % av Extaviagruppen (Kaplan-Meier estimeringer). Extavia forlenget tiden frem til CDMS med 363 dager, fra 255 dager i placebogruppen til 618 dager i Extaviagruppen (basert på 25. percentil). Denne behandlingseffekten var fremdeles til stede etter oppfølgingsåret, og risikoreduksjonen var da 41 % (Hazard Ratio = 0,59, 95 % konfidensintervall (0,42, 0,83),  $p=0,0011$ ). Innen studieperioden på tre år, oppstod CDMS hos 51 % av gruppen med forsinket behandling sammenlignet med 37 % i gruppen med umiddelbar behandling (Kaplan-Meier estimer). Det ble observert at behandlingseffekten vedvarte selv om hovedandelen av pasienter fra placebogruppen ble behandlet med Extavia i det tredje året av studien.

Styrken i behandlingseffekten ble også vist ved forsinkelsen i fremskridelsen av multipel sklerose i henhold til McDonalds kriterier. I løpet av to år var risikoen 85 % i placebogruppen, og 69 % i Extaviagruppen (Hazard Ratio = 0,57, 95 % konfidensintervall (0,46, 0,71),  $p<0,00001$ ).

Etter tre år viste en forhåndsplanlagt interimanalyse at EDSS progresjon (bekreftet økning i EDSS større eller lik 1,0 sammenlignet med baseline) oppstod hos 24 % av pasientene i forsinket behandlingsgruppen sammenlignet med 16 % i umiddelbar behandlingsgruppen (Hazard Ratio = 0,6, 95 % konfidensintervall (0,39, 0,92),  $p=0,022$ ). Det er ikke bevis for bedring med tanke på bekreftet progresjon av funksjonshemming hos hovedandelen av pasientene som fikk "umiddelbar" behandling. Oppfølging av pasientene fortsetter for å skaffe tilleggsdata. Ingen bedring i livskvalitet (målt av FAMS-Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index), som kan tilskrives Extavia, ble sett.

Undergruppeanalyser i samsvar med baselinefaktorer viste effekt hos alle evaluerte undergrupper. Det ble også oppnådd signifikant effekt hos pasienter med mindre disseminert og mindre aktiv sykdom ved første hendelse. Risikoen for fremskridelse til CDMS i løpet av to år hos pasienter med monofokal start var 47 % for placebogrupper og 24 % for Extaviagrupper, uten gadolinium- (Gd-)forsterkning hhv. 41 % og 20 %, med mindre enn 9 T2-lesjoner hhv. 39 % og 18 %. Videre undergruppeanalyser indikerte en høy risiko for fremskridelse til CDMS innen 2 år hos monofokale pasienter med minst 9 T2-lesjoner (55 % risiko i placebogrupper og 26 % i Extaviagrupper) eller Gd-forsterkning (henholdsvis 63 % og 33 %). Hos multifokale pasienter var risikoen for CDMS uavhengig av MRI-resultatene ved baseline, noe som indikerer en høy risiko for CDMS på grunn av disseminering av sykdommen basert på de kliniske resultatene. Betydningen av tidlig langvarig behandling med Extavia er imidlertid ukjent selv i disse høyrisiko-undergruppene, ettersom denne studien i hovedsak ble utviklet for å vurdere tiden frem til CDMS, og ikke sykdommens utvikling på lang sikt. Videre finnes det per i dag ingen veletablert definisjon av en høyrisikopasient, selv om en konservativ vurdering tilsier minst ni T2-lesjoner ved første MRI og minst en ny T2-lesjon eller en ny Gd-forsterkning ved en oppfølgende MRI-undersøkelse som tas minst 1 måned etter første MRI-undersøkelse. I alle tilfeller bør behandlingen bare vurderes for pasienter som klassifiseres som høyrisikopasienter.

Behandling med Extavia ble godt tolerert i studien over pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse, hvilket indikeres av den høye andelen av dem som fullførte studien (92,8 % i Extaviagrupper). For å øke toleransen overfor Extavia ble det i studien hos pasienter med første kliniske hendelse anvendt en dosetitrering, og det ble administrert ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) i starten av behandlingen. Videre brukte flertallet av pasientene autoinjektor gjennom hele studien.

#### RR-MS, SP-MS og kliniske enkelthendelser som tyder på MS

I alle studier av multippel sklerose reduserte Extavia effektivt sykdomsaktiviteten (akutt inflammasjon i sentralnervesystemet og permanente vevsendringer) som målt ved nukleær magnetresonanstomografi (MRI). Forholdet mellom sykdomsaktiviteten ved multippel sklerose som målt med MRI og klinisk resultat er ennå ikke helt klart.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Serumkonsentrasjonen av Extavia ble fulgt hos pasienter og friske forsøkspersoner ved hjelp av en analysemetode (bioassay) som var delvis spesifikk. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 40 IE/ml nås 1-8 timer etter subkutan injeksjon av 500 mikrogram (16,0 millioner IE) interferon beta-1b. Fra flere studier ble det beregnet en gjennomsnittlig clearance på maksimalt 30 ml/min<sup>-1</sup>/kg<sup>-1</sup> og en halveringstid på maksimalt 5 timer.

Administrasjon av Extaviainjeksjoner annenhver dag, fører ikke til forhøyet serumkonsentrasjon, og farmakokinetikken ser ikke ut til å endres under behandling.

Den absolutte biotilgjengeligheten etter subkutan injeksjon av interferon beta-1b er ca. 50 %.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført akutte toksisitetstudier. Studier med gjentatt dosering ble utført på Rhesus-aper siden gnagere ikke reagerer på humant interferon beta. Forbigående hypertermi ble observert, likeledes en betydelig økning av antall lymfocytter og en reduksjon av antall trombocytter og segmenterte neutrofiler.

Det er ikke utført langtidsstudier. Reproduksjonsstudier utført på Rhesus-aper viste toksisk effekt på mor og en økt aborthyppighet som resulterte i prenatal mortalitet. Ingen misdannelser ble observert hos de overlevende dyrene.

Det er ikke utført fertilitetsstudier. Ingen påvirkning av apers østrogensyklus ble observert. Erfaringer med andre interferoner kan antyde et potensial for svekkelse av mannlig og kvinnelig fertilitet.

Det ble ikke påvist mutagen effekt i den ene genotoksitetstesten som ble utført (Ames test). Karsinogenisitetstudier er ikke utført. En *in vitro* transformasjonstest ga ingen indikasjon på karsinogent potensial.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Pulver

Humant albumin  
Mannitol (E421)

#### Væske

Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæske

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn oppløsningsvæsken som er angitt i pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering anbefales det at legemidlet brukes umiddelbart. Stabiliteten er imidlertid påvist for 3 timer ved 2 °C – 8 °C.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Pulver

3 ml hetteglass (klart type I-glass) med propp av butylgummi (type I) og med aluminiumskapsel som inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE rekombinant interferon beta-1b) pulver.

### Væske

2,25 ml gradert (med doseringsmerke på: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med 1,2 ml væske.

### Pakningsstørrelser:

- Pakning med 5 hetteglass med pulver og 5 ferdigfylte sprøyter med væske.
- Pakning med 14 hetteglass med pulver og 14 ferdigfylte sprøyter med væske.
- Pakning med 15 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med væske.
- Pakning med 14 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med væske.
  
- 3-måneders multipakning med 42 (3x14) hetteglass med pulver og 42 (3x14) ferdigfylte sprøyter med væske.
- 3-måneders multipakning med 45 (3x15) hetteglass med pulver og 45 (3x15) ferdigfylte sprøyter med væske.
- 3-måneders multipakning med 42 (3x14) hetteglass med pulver og 45 (3x15) ferdigfylte sprøyter med væske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et derivat av naturgummilateks. Derfor kan kanylehetten inneholde naturgummilateks, og skal ikke håndteres av personer som er følsomme for dette stoffet.

### Rekonstituering

For å rekonstituere pulveret, brukes den ferdigfylte sprøyten med væsken og en kanyle eller en hetteglassadapter til å injisere 1,2 ml oppløsningsvæske (natriumklorid 5,4 mg/ml (0,54 % w/v) væske til injeksjon) til hetteglasset med Extavia pulver. Pulveret skal oppløses helt uten at hetteglasset ristes. Etter rekonstitueringen trekkes 1,0 ml av oppløsningen opp i sprøyten fra hetteglasset for å administrere 250 mikrogram Extavia.

### Kontroll før bruk

Den rekonstituerte oppløsningen bør undersøkes visuelt før den tas i bruk. Ferdig tilberedt oppløsning skal være fargeløs til lys gul og lett blakket til blakket.

Legemidlet skal ikke brukes dersom den inneholder partikler eller er misfarget.

### Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/08/454/008-014

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2008  
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency). PSUR-syklus for Extavia følger det kryssrefererte produktet, Betaferon, til noe annet spesifiseres.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG TIL ENKELTPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Extavia 250 mikrog/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
interferon beta-1b

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 300 mikrog (9,6 mill IE) interferon beta-1b.  
1 ml inneholder 250 mikrog (8,0 mill IE) interferon beta-1b etter tilberedning.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Væske: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

5 hetteglass med pulver og 5 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske  
14 hetteglass med pulver og 14 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske  
15 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske  
14 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske.

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Til subkutan bruk etter tilberedning med 1,2 ml væske til injeksjonsvæske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anbefales brukt umiddelbart etter rekonstituering. Stabilitet påvist for 3 timer ved 2 °C – 8 °C.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/08/454/008	15 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/010	5 hetteglass med pulver og 5 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/011	14 hetteglass med pulver og 14 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/013	14 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med væske

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Extavia

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Extavia 250 mikrog/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
interferon beta-1b

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 300 mikrog (9,6 mill IE) interferon beta-1b.  
1 ml inneholder 250 mikrog (8,0 mill IE) interferon beta-1b etter tilberedning.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Væske: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

3-måneders multipakning: 42 (3 esker á 14) hetteglass med pulver og 42 (3 esker á 14) ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske.

3-måneders multipakning: 45 (3 esker á 15) hetteglass med pulver og 45 (3 esker á 15) ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske.

3-måneders multipakning: 42 (3 esker á 14) hetteglass med pulver og 45 (3 esker á 15) ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske.

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Til subkutan bruk etter tilberedning med 1,2 ml væske til injeksjonsvæske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**



**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anbefales brukt umiddelbart etter rekonstituering. Stabilitet påvist for 3 timer ved 2 °C – 8 °C.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/08/454/009	3-måneders multipakning med 45 hetteglass med pulver og 45 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/012	3-måneders multipakning med 42 hetteglass med pulver og 42 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/014	3-måneders multipakning med 42 hetteglass med pulver og 45 ferdigfylte sprøyter med væske

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Extavia

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Extavia 250 mikrog/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
interferon beta-1b

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 300 mikrog (9,6 mill IE) interferon beta-1b.  
1 ml inneholder 250 mikrog (8,0 mill IE) interferon beta-1b etter tilberedning.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Væske: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

14 hetteglass med pulver og 14 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske. Del av 3-måneders  
multipakning. Skal ikke selges separat.

15 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske. Del av 3-måneders  
multipakning. Skal ikke selges separat.

14 hetteglass med pulver og 15 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske. Del av 3-måneders  
multipakning. Skal ikke selges separat.

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Til subkutan bruk etter tilberedning med 1,2 ml væske til injeksjonsvæske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anbefales brukt umiddelbart etter rekonstituering. Stabilitet påvist for 3 timer ved 2 °C – 8 °C.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/08/454/009	3-måneders multipakning med 45 hetteglass med pulver og 45 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/012	3-måneders multipakning med 42 hetteglass med pulver og 42 ferdigfylte sprøyter med væske
EU/1/08/454/014	3-måneders multipakning med 42 hetteglass med pulver og 45 ferdigfylte sprøyter med væske

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Extavia

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Extavia 250 mikrog/ml pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
interferon beta-1b  
Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

Anbefales brukt umiddelbart etter rekonstituering. Stabilitet påvist for 3 timer ved 2 °C – 8 °C.

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 mikrog (8,0 mill IE) per ml etter tilberedning.

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
VÆSKE/GJENNOMTRYKKSPAKNING MED FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Væske til rekonstituering av Extavia  
1,2 ml natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**VÆSKE/FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Væske til Extavia  
For subkutan bruk etter rekonstituering.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1,2 ml natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml

**6. ANNET**

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



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Extavia 250 mikrogram/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning interferon beta-1b

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Extavia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Extavia
3. Hvordan du bruker Extavia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Extavia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon  
Vedlegg – prosedyre for selvinjisering

#### **1. Hva Extavia er og hva det brukes mot**

##### **Hva Extavia er**

Extavia er en type legemidler som er kjent som interferoner, som brukes til å behandle multippel sklerose. Interferoner er proteiner som kroppen produserer, og som hjelper den til å bekjempe angrep på immunsystemet som for eksempel virusinfeksjoner.

##### **Hvordan Extavia virker**

**Multippel sklerose (MS)** er en langvarig sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS), spesielt hvordan hjernen og ryggmargen fungerer. Ved MS vil betennelse ødelegge det beskyttende laget (kalt myelin) rundt nervene i CNS og hindre nervene i å fungere som de skal. Dette kalles demyelinisering.

Den nøyaktige årsaken til MS er ukjent. En unormal reaksjon i kroppens immunsystem antas å spille en viktig rolle i prosessen som skader sentralnervesystemet.

**Skaden på sentralnervesystemet** kan oppstå ved et MS-anfall (tilbakefall). Det kan forårsake midlertidig uførhet, som for eksempel vanskeligheter med å gå. Symptomene kan forsvinne helt eller delvis.

Interferon beta-1b har vist seg å endre responsen fra immunsystemet, og bidrar til å redusere sykdomsaktivitet.

##### **Hvordan Extavia bidrar til å bekjempe sykdommen**

**Enkeltvise kliniske hendelser som er tegn på høy risiko for å utvikle multippel sklerose:** Extavia er vist å forsinke progresjon mot definitiv multippel sklerose.

**Relapserende-remitterende multippel sklerose:** Mennesker med relapserende-remitterende MS har fra tid til annen anfall eller tilbakefall når symptomene blir merkbart verre. Extavia er vist å redusere antallet anfall og gjøre dem mindre alvorlige. Det reduserer antallet sykehusinnleggelses på grunn av sykdommen og forlenger periodene som er frie for tilbakefall.

**Sekundær progressiv multipel sklerose:** I enkelte tilfeller vil mennesker med relapserende-remitterende MS oppleve at symptomene øker, og de går over i en annen form av MS som kalles sekundær progressiv MS. Med denne sykdommen blir pasienten svekket i økende grad, enten de har tilbakefall eller ikke. Extavia kan redusere antallet og alvorlighetsgraden av anfallene og forsinke utviklingen av uførhet.

### Hva Extavia brukes mot

Extavia brukes til behandling av pasienter

- ▶ som for første gang har opplevd symptomer som indikerer høy risiko for utvikling av **multipel sklerose**. Legen vil utelukke alle andre mulige årsaker som kan forklare disse symptomene før du får behandling.
- ▶ som lider av **relapserende-remitterende multipel sklerose, med minst to tilbakefall i løpet av de siste 2 årene.**
- ▶ som lider av **sekundær progressiv multipel sklerose med aktiv sykdom vist ved tilbakefall.**

## 2. Hva du må vite før du bruker Extavia

### Bruk ikke Extavia

- **dersom du er allergisk** overfor naturlig eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du for tiden lider av alvorlige depresjoner og/eller har selvmordstanker** (se under "Advarsler og forsiktighetsregler" og avsnitt 4, "Mulige bivirkninger")
- **dersom du har en alvorlig leversykdom** (se "Advarsler og forsiktighetsregler", "Andre legemidler og Extavia" og avsnitt 4, "Mulige bivirkninger")
  - ▶ **Informér legen** hvis noen av punktene ovenfor gjelder for deg.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Extavia.

- **Hvis du har monoklonal gammopati. Dette er en forstyrrelse i immunsystemet som innebærer at det finnes et unormalt protein i blodet.** Det kan utvikle seg problemer (systemisk kapillært lekkasjesyndrom) i små blodkar (kapillærer) ved bruk av legemidler som Extavia. Dette kan føre til sjokk (sammenbrudd), og kan til og med være dødelig.
- **Hvis du har hatt en depresjon eller er deprimert eller tidligere har hatt selvmordstanker.** Legen vil overvåke deg nøye under behandlingen. Hvis depresjonen og/eller selvmordstankene er alvorlige, vil det ikke skrives ut Extavia til deg (se også "Bruk ikke Extavia")
- **Hvis du noensinne har hatt anfall eller du tar legemidler til behandling av epilepsi** (antiepileptika), legen vil overvåke behandlingen nøye (se også "Andre legemidler og Extavia" og avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- **Hvis du har alvorlige nyreproblemer,** kan legen overvåke nyrefunksjonen hos deg under behandlingen.
- **Hvis du tidligere har hatt en allergisk reaksjon mot lateks.** Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et derivat av naturgummilateks. Derfor kan kanylehetten inneholde naturgummilateks.

Legen må også få vite om følgende **mens du er under behandling med Extavia**:

- **Hvis du merker symptomer som kløe over hele kroppen, hevelser i ansiktet og/eller på tungen eller plutselig kortpustethet.** Dette kan være symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, som kan bli livstruende.
- **Hvis du kjenner deg merkbart mer trist eller uten håp, i forhold til før behandlingen med Extavia, eller hvis du utvikler selvmordstanker.** Hvis du blir deprimert mens du bruker Extavia, vil du kanskje ha behov for spesiell behandling, og legen kommer til å overvåke deg nøye. Han kan også vurdere å stoppe behandlingen. Hvis du lider av alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker, vil du ikke få behandling med Extavia (se også ”Bruk ikke Extavia”).
- **Hvis du merker unormale blåmerker, overdrevne blødninger etter skader, eller hvis det synes som om du får mange infeksjoner.** Dette kan være symptomer på et fall i antallet blodceller eller i antallet blodplater (celler som bidrar til at blodet leverer seg). Du kan ha behov for ekstra overvåking fra legen.
- **Hvis du opplever at du mister matlysten, trøtthet, kvalme, kaster opp gjentatte ganger, og spesielt hvis du merker omfattende kløe, at huden eller det hvite i øynene får gulfarge, eller at du lett får blåmerker.** Disse symptomene kan være tegn på problemer med leveren. Endringer i leverfunksjonsverdier har forekommet hos pasienter som er behandlet med Extavia i kliniske studier. Som for andre beta interferoner, er det i sjeldne tilfeller rapportert om alvorlig leverskade, herunder tilfeller av leversvikt, hos pasienter som har tatt Extavia. De mest alvorlige ble rapportert hos pasienter som tok andre legemidler, eller som led av andre sykdommer som kan påvirke leveren (f.eks. alkoholmisbruk, alvorlig infeksjon).
- **Hvis du merker symptomer som uregelmessige hjerteslag, hevelser, for eksempel i ankler eller legger, eller kortpustethet.** Dette kan tyde på sykdom i hjertemuskelen (kardiomyopati) som har vært rapportert hos pasienter som har brukt Extavia.
- **Hvis du kjenner magesmerter som stråler ut mot ryggen, og/eller du kjenner deg kvalm eller har feber.** Dette kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), som er rapportert ved bruk av Extavia. Dette er ofte forbundet med en økning i visse blodfettstoffer (triglyserider).
  - ▶ **Slutt å bruke Extavia og gi umiddelbart beskjed til legen** hvis noe av dette hender med deg.

## Andre ting som tas i betraktning ved bruk av Extavia:

- **Du må ta blodprøver** for å bestemme antallet blodceller, blodkjemien og leverenzymene. Dette vil bli gjort **før du begynner å bruke Extavia, regelmessig etter at Extavia-behandlingen er innledet og deretter av og til under behandling**, selv om du ikke har spesielle symptomer. Disse blodprøvene kommer i tillegg til prøvene som vanligvis tas for å overvåke MS-sykdommen.
- **Dersom du har en hjertesykdom, vil de influensalignende symptomene som ofte forekommer ved behandlingsstart, kunne kjennes slitsomme.** Extavia må brukes med forsiktighet og legen vil overvåke deg med hensyn til om hjertetilstanden blir verre, spesielt i startfasen av behandlingen. Extavia i seg selv påvirker ikke hjertet direkte.
- **Hvordan skjoldbruskkjertelen din fungerer vil kontrolleres** regelmessig eller når legen mener det kan være påkrevet av andre grunner.
- **Extavia inneholder humant albumin, og det er derfor en potensiell risiko for overføring av virus sykdommer.** En risiko for overføring av Creutzfeld-Jacobs sykdom (CJD) kan ikke utelukkes.
- **Under Extavia-behandling vil kroppen kunne produsere substanser kalt nøytraliserende antistoffer**, som vil kunne reagere med Extavia. Det er ikke klarlagt om disse nøytraliserende antistoffene reduserer effekten av behandlingen. Nøytraliserende antistoffer produseres ikke hos alle pasienter. Det er for tiden ikke mulig å forutsi hvilke pasienter som tilhører denne gruppen.
- **Nyreproblemer som kan redusere nyrefunksjonen, inkludert arrdannelse (glomerulosklerose), kan forekomme under behandling med Extavia.** Legen din kan utføre tester for å sjekke nyrefunksjonen din.
- **Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen.** Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Extavia. Det kan hende legen vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.
- **Du kan få blek eller gul hud eller mørk urin, som kan være ledsaget av uvanlig svimmelhet, tretthet eller kortpustethet under behandlingen.** Dette kan være symptomer på at de røde blodcellene brytes ned. Dette kan skje flere uker til flere år etter at du har startet med Extavia. Legen kan ta blodprøver av deg. Fortell legen om andre legemidler som du tar samtidig med Extavia.

## Reaksjoner på injeksjonsstedet

**Ved Extavia-behandling vil du sannsynligvis få reaksjoner på injeksjonsstedet.** Symptomene på dette omfatter rødhet, hevelse, endret hudfarge, inflammasjon, smerter og overfølsomhet. Infeksjon rundt injeksjonsstedet og nedbrytning av hud og vevsskade (nekrose) er rapportert langt sjeldnere. Reaksjoner på injeksjonsstedet blir vanligvis mindre hyppig etter hvert.

Nedbrytning av hud og vev på injeksjonsstedet kan resultere i arrdannelse. Hvis dette er alvorlig, vil det kanskje bli nødvendig at legen fjerner fremmedlegemer og dødt vev (debridement). Langt sjeldnere viser det seg nødvendig med en hudtransplantasjon. Sårtilhelingen kan ta opptil seks måneder.

**For å redusere risikoen for å få reaksjoner på injeksjonsstedet, som infeksjon eller nekrose, må du:**

- bruke steril (aseptisk) injeksjonsteknikk
- forskyve injeksjonsstedene for hver injeksjon (se Vedlegget om prosedyre for selvinjisering)

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme mindre hyppig dersom du benytter en automatisk injeksjonspumpe og ved å veksle mellom injeksjonsstedene. Lege eller sykepleier kan gi deg mer informasjon om dette.

**Dersom du opplever at huden sprekker, samtidig med hevelser eller at det renner væske fra injeksjonsstedet:**

- ▶ **Stans Extavia injiseringene** og snakk med legen
- ▶ **Hvis du bare har ett injeksjonssted med sår (lesjon) og vevsskaden (nekrosen) ikke er for omfattende, kan du fortsette å bruke Extavia.**
- ▶ **Hvis du har mer enn ett injeksjonssted med sår** (flere lesjoner) må du avslutte Extavia-behandlingen til huden er tilhelet.

**Legen vil regelmessig sjekke hvordan du setter injeksjonene**, særlig hvis du har hatt reaksjoner på injeksjonsstedet

### **Barn og ungdom**

Det er ikke utført noen formelle kliniske studier hos barn eller ungdom.

Det er imidlertid noe tilgjengelig data for ungdom i alderen 12 til 17 år som tyder på at sikkerheten av Extavia for denne gruppen er den samme som for voksne. Extavia skal ikke brukes hos barn under 12 år fordi det ikke foreligger noe informasjon for denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Extavia**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er ikke gjennomført formelle interaksjonsstudier for å finne ut om Extavia påvirker andre legemidler eller blir påvirket av slike.

Bruk av Extavia sammen med andre legemidler som modifierer immunsystemet, anbefales ikke, bortsett fra anti-inflammatoriske legemidler som kalles kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH).

Extavia må brukes med forsiktighet sammen med:

- **legemidler som fjernes fra kroppen via et spesielt enzymssystem i leveren** (cytokrom P 450-systemet), for eksempel legemidler som brukes til behandling av epilepsi (som fenytoin)
- **legemidler som påvirker produksjonen av blodceller.**

### **Inntak av Extavia sammen med mat og drikke**

Extavia injiseres under huden, det antas derfor ikke at mat og drikke skal ha noen innvirkning på behandlingen med Extavia.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet. Extavia kan benyttes ved amming.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Extavia kan forårsake bivirkninger som er relatert til sentralnervesystemet (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Dersom du er særlig sensitiv, kan dette påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner.

### **Extavia inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

### **3. Hvordan du bruker Extavia**

Behandlingen med Extavia skal settes i gang av lege med erfaring fra behandling av multippel sklerose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Den anbefalte dosen er annenhver dag** (én gang annenhver dag) skal 1,0 ml av den tilberedte Extaviaoppløsningen (se vedlegget “Bruksanvisning for bruk av Extavia“ i den andre delen av dette pakningsvedlegget) injiseres under huden (subkutant). Denne dosen tilsvarer 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b.

**Behandlingen bør generelt startes med en lav dose på 0,25 ml** (62,5 mikrogram). Dosen din vil deretter bli økt gradvis til full dose på 1,0 ml (250 mikrogram). Dosen bør økes i fire trinn ved hver fjerde injeksjon (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Legen vil kunne bestemme sammen med deg å endre tidsintervallet for doseøkning, avhengig av de bivirkninger du måtte oppleve ved start av behandling.

#### **Klargjøring av injeksjonen**

**Før injeksjonen settes skal injeksjonsvæsken tilberedes.** Dette gjøres ved å løse opp pulveret i Extaviahetteglasset med 1,2 ml væske fra den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske. Dette gjøres enten av lege, sykepleier eller av deg selv etter at du har fått nøye opplæring og øvelse.

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du selv setter sprøyten med Extavia subkutant** finner du i Vedlegget bakerst i dette pakningsvedlegget. Disse instruksjonene beskriver også hvordan du tilbereder Extaviaoppløsningen til injisering.

**Injeksjonsstedet må endres regelmessig.** Se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler” og følg instruksjonene under ”Del II Veksling mellom injeksjonssteder” i tillegget bakerst i dette pakningsvedlegget.

#### **Varighet av behandlingen**

Det er i dag ikke kjent hvor lenge behandling med Extavia bør pågå. **Legen din vil sammen med deg bestemme hvor lenge behandlingen skal pågå.**

#### **Dersom du tar for mye av Extavia**

Ved bruk av doser som er mange ganger høyere enn den anbefalte dosen ved multippel sklerose, er det ikke sett noen livstruende situasjoner.

- ▶ **Ta kontakt med legen** hvis du ved et uhell har tatt for høy dose eller har satt for mange injeksjoner.

#### **Dersom du har glemt å ta Extavia**

Dersom du har glemt å ta en injeksjon til rett tidspunkt, må du ta den så snart du husker det og deretter ta neste injeksjon 48 timer senere.

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Extavia**

Snakk med legen dersom du stanser eller ønsker å stanse behandlingen. Det er ikke kjent at stans av Extavia-behandling kan forårsake akutte abstinenssymptomer.

- ▶ Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Extavia kan gi alvorlige bivirkninger. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **▶ Gi legen beskjed umiddelbart og slutt å bruke Extavia:**

- Hvis du merker symptomer som kløe over hele kroppen, hevelser i ansiktet og/eller på tungen eller plutselig kortpustethet.
- Hvis du kjenner deg merkbart mer trist eller uten håp, i forhold til før behandlingen med Extavia, eller hvis du utvikler selvmordstanker.
- Hvis du merker unormale blåmerker, overdrevne blødninger etter skader, eller hvis det synes som om du får mange infeksjoner.
- Hvis du mister matlysten, er trøtt, kvalm, kaster opp gjentatte ganger, spesielt hvis du merker omfattende kløe, at huden eller det hvite i øynene får gulfarge, eller at du lett får blåmerker.
- Hvis du merker symptomer som uregelmessige hjerteslag, hevelser for eksempel i ankler eller legger, eller kortpustethet.
- Hvis du kjenner magesmerter som stråler ut mot ryggen, og/eller du kjenner deg kvalm eller har feber.

#### **▶ Gi legen beskjed umiddelbart:**

- Hvis du får noen av eller alle disse symptomene: skumaktig urin, tretthet, hevelse, spesielt i ankler og øyelokk, og vektøkning, da de kan være tegn på et mulig nyreproblem.

I begynnelsen av behandlingen er bivirkninger vanlige, men de avtar vanligvis etter hvert.

De vanligste bivirkningene er:

- ▶ **influensaliknende symptomer** som feber, frysninger, leddsmerter, utilpasshet, svetting, hodepine eller muskelsmerter. Disse symptomene kan reduseres ved å ta paracetamol eller anti-inflammatoriske legemidler som ibuprofen.
- ▶ **reaksjoner på injeksjonsstedet.** Symptomer kan være rødme, hevelse, misfarging, betennelse, infeksjon, smerte, overfølsomhet, vevsskade (nekrose). Se ”Advarsler og forsiktighetsregler” i avsnitt 2 for mer informasjon og hva du skal gjøre hvis du merker reaksjoner på injeksjonsstedet. Disse kan reduseres ved hjelp av automatisk injeksjonsutstyr og ved å veksle mellom injeksjonsstedene: Snakk med lege, apotek eller sykepleier for å få mer informasjon.

For å redusere risikoen for bivirkninger ved starten av behandlingen, bør legen starte deg opp på en lav dose Extavia og øke den gradvis (se punkt 3, ”Hvordan du bruker Extavia”).



**Bivirkningene som er ført opp i listene, er basert på rapporter fra kliniske studier med Extavia og fra kontroll etter markedsføring.**

► **Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):**

- redusert antall hvite blodceller,
- hodepine,
- søvnforstyrrelse (insomni),
- magesmerter,
- et spesifikt leverenzyim (alanin-aminotransferase eller ALAT) kan øke (dette vil vises i blodprøver),
- utslett,
- hudforstyrrelser,
- muskelsmerter (myalgi),
- muskelstivhet (hypertoni),
- smertefulle ledd (artralgi),
- akutt vannlatingstrang,
- reaksjon på injeksjonsstedet (inkludert rødhet, hevelse, misfarging, betennelse, smerter, infeksjon, allergiske reaksjoner (overfølsomhet)),
- influensalignende symptomer, smerter, feber, frysninger, opphopning av væske i arm eller bein (perifert ødem), mangel på/tap av styrke (asteni).

► **Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):**

- hovne lymfekjertler (lymfadenopati),
- antallet røde blodceller kan synke (anemi),
- forstyrrelse i skjoldbruskkjertelen (for lite hormon produseres) (hypotyreodisme),
- vektøkning eller vekttap,
- forvirring,
- unormal rask hjerterytme (takykardi),
- økt blodtrykk (hypertensjon),
- et spesifikt leverenzyim (aspartat-aminotransferase eller ASAT) kan øke (dette vil vises i blodprøver),
- kortpustethet (dyspné)
- et rødlig, gult pigment (bilirubin) som blir produsert av leveren, kan øke (dette vil vises i blodprøver),
- hovne og vanligvis kløende flekker på hud eller slimhinner (elveblest, urtikaria),
- kløe (pruritus),
- tap av hår på hodet (alopeci),
- menstruasjonsforstyrrelser (menoragi),
- kraftige blødninger fra livmoren (metroragi) spesielt mellom menstruasjonsperiodene,
- impotens,
- skadet hud og vevsskade (nekrose) på injeksjonsstedet (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”),
- brystmerter,
- sykdomsfølelse (malaise).

► **Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):**

- antallet blodplater (som hjelper blodet ditt med å koagulere) kan synke (trombocytopeni),
- en spesiell type fett i blodet (triglyserider) kan øke (vil vises ved blodprøver), se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler",
- selvmordsforsøk,
- humørsvingninger,
- krampe,
- et spesifikt leverenzym (gamma-GT), som blir laget i leveren din, kan øke (dette vil vises i blodprøver),
- betennelse i leveren (hepatitt),
- misfarging av huden,
- nyreproblemer inkludert arrdannelse (glomerulosklerose) som kan redusere nyrefunksjonen.

► **Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):**

- blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din,
- alvorlig allergiske (anafylaktiske) reaksjoner,
- skjoldbruskkjertelen fungerer ikke som den skal (tyreoidesykdommer), (produserer for mye hormoner) (hypertyreoidisme),
- alvorlig tap av appetitt som fører til vekttap (anoreksi),
- sykdom i hjertemuskelen (kardiomyopati),
- plutselig kortpustethet (bronkospasme),
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler",
- leveren fungerer ikke optimalt (leverskade, inkludert hepatitt, leversvikt).

► **Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):**

- nedbrytning av røde blodceller (hemolytisk anemi),
- problemer med de små blodkarene kan oppstå når man bruker legemidler som Extavia (systemisk kapillærlekkasjesyndrom),
- depresjon, angst,
- svimmelhet,
- uregelmessig, hurtig hjertebank (palpitasjoner),
- rødhet og/eller rødming i ansiktet på grunn av utvidelse av blodkar (vasodilatasjon),
- betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene (pulmonal arteriell hypertensjon). Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Extavia,
- kvalme,
- oppkast,
- diaré,
- utslett, rødhet i huden i ansiktet, leddsmerter, feber, svakhet og annet forårsaket av legemiddel (legemiddelindusert lupus erythematosus),
- menstruasjonsforstyrrelser,
- svetting.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Extavia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Etter tilberedningen av oppløsningen bør den brukes umiddelbart. Hvis du ikke kan gjøre dette, vil den likevel kunne brukes i løpet av en periode på 3 timer, hvis den oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at den inneholder partikler eller er misfarget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Extavia

- Virkestoff er interferon beta-1b. Hvert hetteglass inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE) interferon beta-1b per hetteglass. Etter rekonstituering inneholder hver milliliter 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b.
- Andre innholdsstoffer er
  - i pulveret: mannitol og humant albumin
  - i oppløsningen: natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

Kanyleheten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et derivat av naturgummilateks. Derfor kan kanyleheten inneholde naturgummilateks.

### Hvordan Extavia ser ut og innholdet i pakningen

Extavia er et pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret har hvit til gråhvitt farge.

Extavia pulver leveres i 3 milliliter hetteglass.

Væsken er en klar/fargeløs oppløsning.

Oppløsningsvæsken til Extavia leveres i 2,25 ml ferdigfylt sprøyte og inneholder 1,2 ml natriumklorid 5,4 mg/ml (0,54 % w/v) injeksjonsvæske.

Extavia er tilgjengelig i pakningsstørrelser på:

- 5 hetteglass med interferon beta-1b og 5 ferdigfylte sprøyter med væske.
- 14 hetteglass med interferon beta-1b og 14 ferdigfylte sprøyter med væske.
- 15 hetteglass med interferon beta-1b og 15 ferdigfylte sprøyter med væske.
- 14 hetteglass med interferon beta-1b og 15 ferdigfylte sprøyter med væske.
  
- 3-måneders multipakning med 42 (3x14) hetteglass med interferon beta-1b og 42 (3x14) ferdigfylte sprøyter med væske.
- 3-måneders multipakning med 45 (3x15) hetteglass med interferon beta-1b og 45 (3x15) ferdigfylte sprøyter med væske.
- 3-måneders multipakning med 42 (3x14) hetteglass med interferon beta-1b og 45 (3x15) ferdigfylte sprøyter med væske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Vedlegg: BRUKSANVISNING FOR BRUK AV EXTAVIA**

Følgende anvisninger og illustrasjoner forklarer hvordan du tilbereder en Extaviaoppløsning før injeksjon, og hvordan du selv injiserer Extavia. Les anvisningene nøye og følg dem trinn for trinn. Din lege eller sykepleier hjelper deg å lære hvordan du tilbereder og injiserer preparatet selv. Du bør ikke sette sprøyten selv før du er helt sikker på hvordan du tilbereder den ferdige injeksjonsvæsken og hvordan du setter injeksjonen.

### **DEL 1: ANVISNINGER TRINN FOR TRINN:**

Anvisningene omfatter følgende hovedtrinn:

- A) Generelle råd**
- B) Forberedelse før injeksjonen**
- C) Rekonstituering og opptrekking av oppløsningen til injeksjon, trinn for trinn**
- D) Slik settes injeksjonen manuelt (for å sette injeksjonen med ExtaviPro 30G autoinjektor, se bruksanvisning som følger med autoinjektoren)**

#### **A) Generelle råd**

- **Kom igang på en god måte!**

Etter noen uker vil du se at behandlingen blir en naturlig del av daglig rutine. Når du kommer i gang, kan disse tipsene være nyttige:

- Ha et fast oppbevaringssted på et beleiligt sted som er utilgjengelig for barn, slik at du alltid lett finner Extavia og det andre utstyret.  
For detaljer om oppbevaringsbetingelser, se avsnitt 5 i pakningsvedlegget "Oppbevaring av Extavia".
- Prøv alltid å ta injeksjonen på samme tid hver dag. Dette gjør det lettere å huske og lettere å planlegge et tidspunkt når du ikke blir forstyrret.  
Se avsnitt 3 i pakningsvedlegget "Hvordan du bruker Extavia" for å få vite mer om hvordan Extavia skal brukes.
- Tilbered hver dose først når du er klar til å sette injeksjonen. Etter å ha blandet ut Extavia, bør du sette injeksjonen umiddelbart (hvis dette legemidlet ikke brukes med det samme, se avsnitt 5 "Hvordan du oppbevarer Extavia")
- **Viktig å huske**
  - Vær konsekvent – bruk dette legemidlet slik det er beskrevet i avsnitt 3 i pakningsvedlegget "Hvordan du bruker Extavia".
  - Sjekk alltid dosen to ganger.
  - Oppbevar sprøytene og avfallsbeholderen utilgjengelig for barn, lås inn utstyret om mulig
  - Sprøyter eller nåler må aldri brukes om igjen.
  - Bruk alltid steril (aseptisk) teknikk slik det er beskrevet her.
  - Brukte sprøyter må alltid kastes i riktig avfallsbeholder.

## B) Forberedelse før injeksjonen

### • Valg av injeksjonssted

Før injeksjonen tilberedes, må du bestemme hvor du vil sette injeksjonen. Du bør sette injeksjonen med dette legemidlet i det fettholdige laget mellom huden og muskelen (dvs. subkutant, omkring 8 mm til 12 mm under huden). De beste stedene å sette injeksjoner er der hvor huden er løs og myk, og i god avstand fra ledd, nerver og bein, for eksempel på magen, armen, låret eller baken.

### Viktig:

Kanyleheten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et derivat av naturgummilateks. Derfor kan kanyleheten inneholde naturgummilateks. Snakk med legen din før du bruker Extavia, hvis du er allergisk mot lateks.

Ikke bruk et område hvor du kjenner det er ujevnt, humper, faste knuter, smertefullt eller et område som er misfarget, innhult, skorpet eller hvor huden har rifter. Snakk med legen eller sykepleieren din om disse eller eventuelle andre uvanlige forhold du finner.

Du bør bytte på hvor du setter injeksjonen fra gang til gang. Hvis noen områder er for vanskelige å nå, kan du kanskje få et familiemedlem eller en venn til å hjelpe deg med disse injeksjonene. Følg den rekkefølgen som er beskrevet i skjemaet sist i Vedlegget (se del II "Veksling mellom injeksjonssteder"). Da kommer du tilbake til det første injeksjonsstedet etter 8 injeksjoner (16 dager). Dette gir hvert injeksjonssted mulighet til å heles ordentlig før det får en ny injeksjon.

Se rotasjonsskjemaet bakerst i dette vedlegget for å lære deg hvordan et injeksjonssted velges. Et eksempel på en behandlingskalender finnes også her (se Vedlegg del III). Dette gir deg et bilde av hvordan du kan holde orden på injeksjonssteder og datoer.

### • Legemiddel

Du vil få bruk for legemidlet:

- 1 Extavia-hetteglass (med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning)
- 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske til Extavia (natriumkloridoppløsning)

For å rekonstituere og injisere legemidlet vil du trenge å benytte et ExtaviPro 30G applikasjonssett (som leveres separat fra legemidlet), som inneholder følgende komponenter og bruksanvisning for hvordan disse skal brukes:

- Hetteglassadaptore til bruk ved rekonstituering av legemidlet
- 30-gauge nåler til injeksjon av legemidlet
- Spritkompresser

Du vil også trenge en avfallsbeholder for brukte sprøyter og nåler.

30-gauge nålene som følger med i applikasjonssettet for administrering av dette legemidlet kan brukes enten til manuell injeksjon **ELLER** med en ExtaviPro 30G autoinjektor.

Bruk et passende desinfeksjonsmiddel som er anbefalt av apoteket, til å desinfisere huden med.

### C) Rekonstitusjon og opptrekking av oppløsningen til injeksjon, trinn for trinn



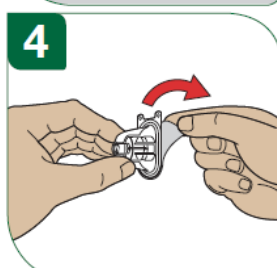
1 - Vask hendene grundig med såpe og vann før prosessen startes.



2 - Fjern beskyttelseshetten fra Extavia hetteglasset. Det er bedre å bruke tommelen enn neglen, da neglen din kan brette. Plasser hetteglasset på bordet.



3 - Tørk toppen av hetteglasset med en spritkompress, og pass på at kompressen bare beveges i en retning. La kompressen bli liggende på toppen av hetteglasset.



4 - Trekk bakover og fjern dekslet fra hetteglassadapterpakningen.

**Ikke fjern hetteglassadapteret fra pakningen sin.**

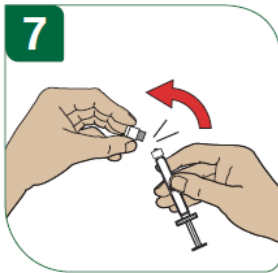


5 - Fjern kompressen fra toppen av hetteglasset. Bruk pakningen for å håndtere hetteglassadapteret. Fest det til hetteglasset ved å presse ned inntil hetteglassadapteret trenger igjennom og lukkes rundt toppen av hetteglasset.



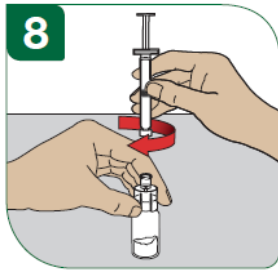
6 - Hold kantene forsvarlig, fjern og kast pakningen på en slik måte at du er **sikker på at hetteglassadapteret forblir på hetteglasset.**



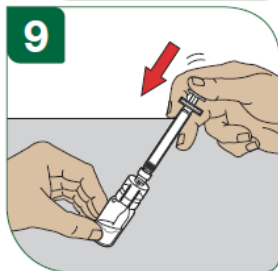


7 - Ta ut den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken fra pakningen. Vipp av og kast hetten på sprøyten.

**Merk:** Vær forsiktig så ikke den blottlagte delen av sprøyten berøres. Ikke skyv på stempelet.



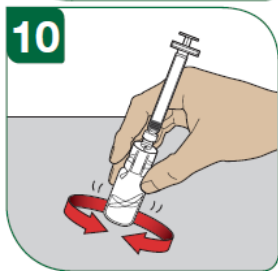
8 - Mens hetteglasset og adapteret holdes forsvarlig, skrues sprøyten fast til hetteglassadapteret. Dette danner sprøyte-hetteglass-kombinasjonen.



9 - Hold sprøyte-hetteglass-kombinasjonen lett på skrå. Skyv stempelet langsomt ned så væsken renner ned langs innsiden i hetteglasset.

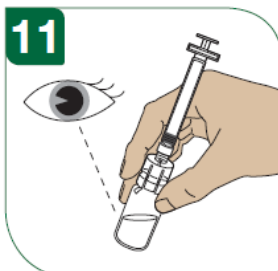
Overfør **all** væsken til hetteglasset.

**Merk:** Ikke rist hetteglasset da dette kan forårsake overdreven skumdannelse.



10 - Hold hetteglasset mellom tommelen og fingrene dine. Sprøyte-hetteglass-kombinasjonen beveges forsiktig frem og tilbake inntil pulveret løser seg helt opp.

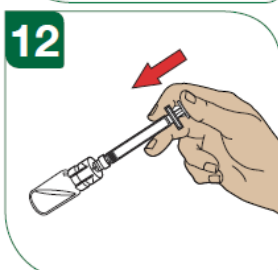
**Merk:** Hetteglasset skal ikke rystes.



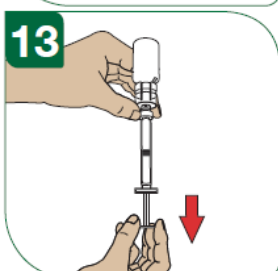
11 - Undersøk oppløsningen nøye. Den skal være klar og ikke inneholde partikler.

**Merk:** Hvis oppløsningen er misfarget eller inneholder partikler, skal den kastes, og det må startes på nytt med ny sprøyte og nytt hetteglass fra pakningen.

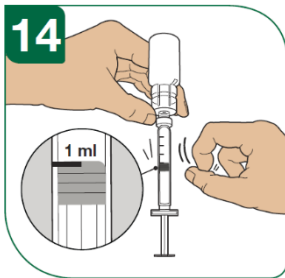
Hvis det forekommer overdreven skumdannelse – som kan skje hvis hetteglasset rystes eller dreies rundt for kraftig – må hetteglasset stå rolig til skummet legger seg.



12 - Vær sikker på at stemplet forblir helt presset inn før fortsettelse til neste trinn, da det kan ha beveget seg.

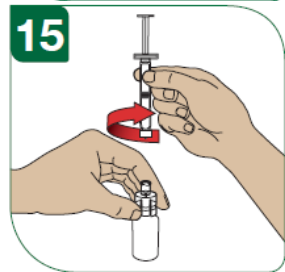


13 - Snu sprøyte-hetteglass-kombinasjonen slik at hetteglasset peker oppover. Trekk sakte stempelet tilbake for å trekke all oppløsningen inn i sprøyten.



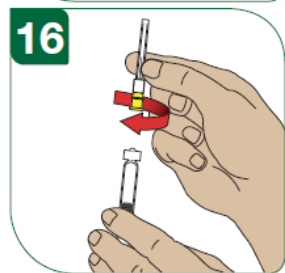
14 - Fjern overflødige luftbobler ved å banke lett på sprøyten. Skyv stempelet til 1 ml-merket (eller til det volum som legen har forskrevet).

**Merk:** Det kan være nødvendig å justere stempelets posisjon frem og tilbake noen ganger for å forsikre at overflødige luftbobler er borte og at det er 1 ml oppløsning i sprøyten.



15 - Skru av sprøyten. La hetteglassadapteret sitte igjen i hetteglasset.

Hetteglasset og den gjenværende ubrukte mengden av oppløsningsvæske kastes i avfallsbeholderen.



16 - Ta nålen ut av innpakningen og skru den fast på toppen av sprøyten.



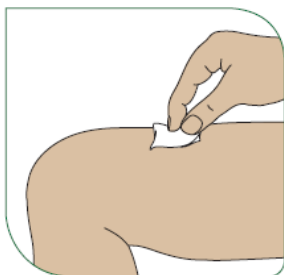
17 - Behold beskyttelseshetten på nålen. Du er nå klar til å sette injeksjonen manuelt eller å bruke ExtaviPro 30G autoinjektor til administreringen av Extavia.

#### **Oppbevaring etter rekonstituering**

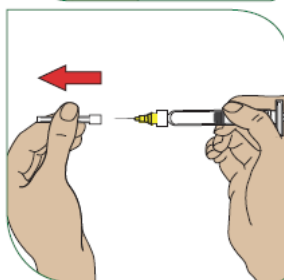
Hvis du av en eller grunn ikke klarer å sette injeksjonen med Extavia umiddelbart, kan du oppbevare den rekonstituerte oppløsningen i sprøyten i et kjøleskap i 3 timer før den brukes. Oppløsningen må ikke fryses, og den må injiseres innen 3 timer. **Hvis det går mer enn 3 timer, må legemidlet kastes og en ny injeksjon tilberedes.** Når du bruker oppløsningen, kan den varmes opp i hendene før den injiseres for å unngå smerte.

**D) Slik settes injeksjonen manuelt (for å sette injeksjonen med ExtaviPro 30G autoinjektor, se bruksanvisning som følger med autoinjektoren)**

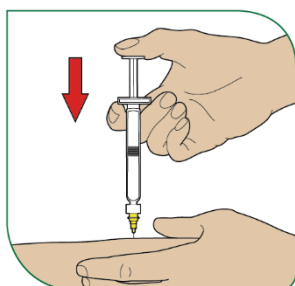
1 - Velg et område til injeksjonen (se avsnittet "Valg av injeksjonssted" og diagrammene bakerst i dette vedlegget), og skriv det opp i behandlingskalenderne dine.



2 - Tørk huden ved injeksjonsstedet med en spritkompress. La huden lufttørke. Kast tørkepapiret.



3 - Ta hetten av nålen ved å trekke den av, ikke vri den.



4 - Hvis mulig, klyp huden forsiktig sammen rundt det desinfiserte injeksjonsstedet (slik at den løftes litt opp).

5 - Mens sprøyten holdes som en blyant eller kastepil, skyves nålen rett inn gjennom huden i 90° vinkel med en hurtig, fast bevegelse.

6 - Injisér legemiddelet (ved å skyve stempelet sakte og jevnt helt inn til sprøyten er tom).

7 - Kast sprøyten i avfallsbeholderen.

## DEL II: VEKSLING MELLOM INJEKSJONSSTEDER

Du må velge et nytt sted hver gang du skal sette en injeksjon, slik at området får tid til å heles, og slik at det ikke lett kan infiseres. Du kan finne råd om hvilke områder du bør velge i første del av dette vedlegget. Det kan være lurt å vite hvor du planlegger å sette injeksjonen, før du tilbereder sprøyten. Skjemaet som er vist i diagrammet nedenfor, kan være til hjelp for å variere injeksjonsstedene nok. For eksempel kan den første injeksjonen settes på høyre side av magen, deretter kan venstre side velges til den andre injeksjonen; gå deretter videre til høyre lår for den tredje og så videre gjennom diagrammet, til alle egnede deler på kroppen er benyttet. Før en oversikt over hvor og når du satte siste injeksjon. En måte å gjøre det på er å føre opp injeksjonsstedet på vedlagte injeksjonskalender.

Ved å følge dette skjemaet vil du komme tilbake til det første området (dvs. på høyre side av magen) etter 8 injeksjoner (16 dager). Dette kalles en rotasjonssyklus. På vårt eksempelskjema er hvert område igjen delt inn i 6 injeksjonssteder (som til sammen blir 48 injeksjonssteder), venstre og høyre: øvre, midtre og nedre del av hvert område. Hvis du kommer tilbake til et område etter en rotasjonssyklus, kan du velge det stedet som er lengst vekk innenfor dette området. Hvis et område blir sårt, bør du snakke med legen eller en sykepleier om hvordan du kan velge andre injeksjonssteder.

### Rotasjonsskjema

Som hjelp til å veksle mellom injeksjonssteder på en god måte, anbefaler vi at du holder orden på dato og sted for injeksjonene du setter. Du kan bruke følgende rotasjonsskjema.

Gå gjennom hver rotasjonssyklus etter tur. Hver syklus blir 8 injeksjoner (16 dager), som er satt i områdene fra 1 til 8 etter tur. Ved å holde denne rekkefølgen gir du hvert område mer tid til å heles før det settes en ny injeksjon der.

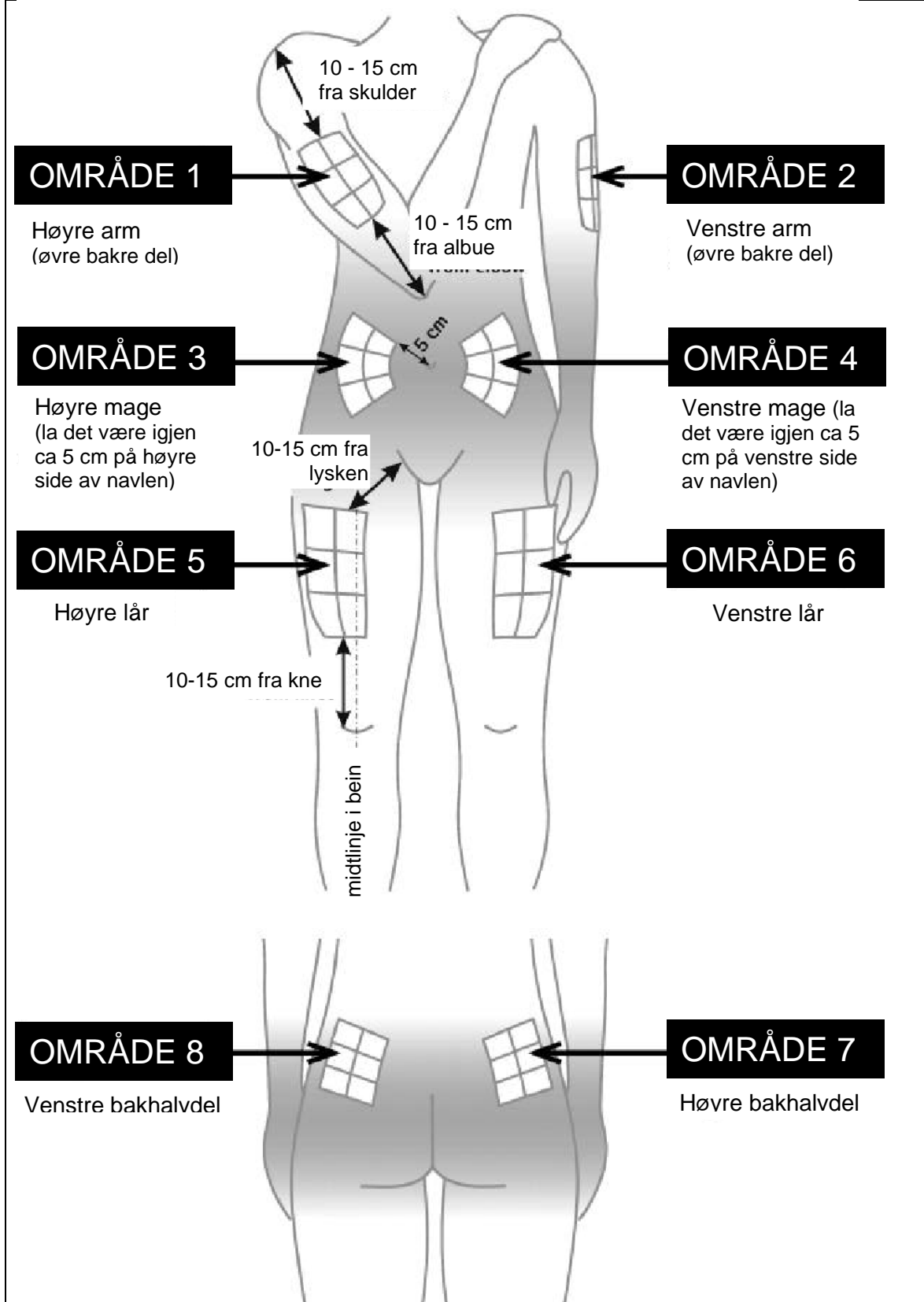
- Rotasjonssyklus 1:** Øvre venstre avsnitt i hvert område
- Rotasjonssyklus 2:** Nedre høyre avsnitt i hvert område
- Rotasjonssyklus 3:** Midtre venstre avsnitt i hvert område
- Rotasjonssyklus 4:** Øvre høyre avsnitt i hvert område
- Rotasjonssyklus 5:** Nedre venstre avsnitt i hvert område
- Rotasjonssyklus 6:** Midtre høyre avsnitt i hvert område

### **DEL III: EXTAVIA Behandlingskalender**

#### **Instruksjon for hvordan injeksjonskalenderen kan brukes**

- Start med første injeksjon (eller siste injeksjon hvis du ikke er ny bruker av Extavia).
- Velg et injeksjonssted. Hvis du allerede har brukt Extavia, kan du begynne med det området som ikke har vært brukt under siste rotasjonssyklus (dvs. de siste 16 dagene).
- Etter injeksjonen fyller du ut hvor injeksjonen ble satt og datoen i tabellen i injeksjonskalenderen (se eksempelet: Slik holder du orden på injeksjonsteder og datoer).

## ROTASJONSSKJEMA:



**EKSEMPEL PÅ BEHANDLINGSKALENDER:**

**Holde greie på injeksjonssteder og datoer**

The diagram illustrates a human figure with various injection sites marked by a grid pattern. Arrows indicate distances from anatomical landmarks: 10-15 cm from the shoulder on the upper arm, 10-15 cm from the elbow on the lower arm, 5 cm from the navel on the abdomen, 10-15 cm from the hip on the thigh, 10-15 cm from the knee on the lower leg, and the midline of the buttocks. The treatment calendars are as follows:

**Høyre arm:**

04/12	
	20/12

**Venstre arm:**

06/12	

**Høyre mage:**

08/12	

**Venstre mage:**

10/12	

**Høyre lår:**

12/12	

**Venstre lår:**

14/12	

**Venstre bakhalvdel:**

18/12	

**Høyre bakhalvdel:**

16/12	