

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Extavia 250 microgramas/ml pó e solvente para solução injetável.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Extavia contém 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b recombinante por frasco\*.

Após reconstituição, cada ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b recombinante.

\* produzido por engenharia genética a partir da estirpe de *Escherichia coli*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó - cor branca a esbranquiçada.

Solvente - solução incolor/límpida.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Extavia está indicado no tratamento de:

- Doentes com um único acontecimento desmielinizante com processo inflamatório ativo suficientemente grave para justificar tratamento com corticosteroides intravenosos, caso os diagnósticos alternativos tenham sido excluídos e os doentes tenham sido considerados como estando em alto risco de desenvolverem esclerose múltipla clinicamente definitiva (ver secção 5.1).
- Doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão e que tiveram duas ou mais recidivas nos últimos dois anos.
- Doentes com esclerose múltipla secundária progressiva com doença ativa, evidenciada pelas recidivas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Extavia deve ser iniciado sob controlo de um médico com experiência no tratamento desta doença.

#### Posologia

##### Adultos e adolescentes com idade entre os 12-17 anos

A dose recomendada de Extavia é de 250 microgramas (8,0 milhões UI), contidos em 1 ml de solução reconstituída (ver secção 6.6), injetada por via subcutânea, em dias alternados (dia sim, dia não).

Geralmente, recomenda-se titulação da dose no início do tratamento.

Os doentes devem iniciar com 62,5 microgramas (0,25 ml) por via subcutânea em dias alternados e aumentar lentamente para uma dose de 250 microgramas (1,0 ml) em dias alternados (ver Quadro A). O período de titulação pode ser ajustado se ocorrerem quaisquer reações adversas significativas. A fim de obter uma eficácia adequada, deve ser alcançada uma dose de 250 microgramas (1,0 ml) em dias alternados.

#### **Quadro A Programação de titulação da dose\***

<b>Dia do tratamento</b>	<b>Dose</b>	<b>Volume</b>
1, 3, 5	62,5 microgramas	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgramas	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgramas	0,75 ml
≥ 19	250 microgramas	1,0 ml

\*O período de titulação pode ser ajustado se ocorrerem quaisquer reações adversas significativas.

A dose ótima ainda não se encontra completamente definida.

Até à data, não se sabe durante quanto tempo o doente deverá ser tratado. Existem dados de monitorização sob condições de ensaios clínicos controlados para doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão até 5 anos e para doentes com esclerose múltipla secundária progressiva até 3 anos. Para a esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão, foi demonstrada a eficácia da terapêutica durante os dois primeiros anos. Os dados disponíveis para os três anos adicionais são consistentes com a eficácia do tratamento contínuo de Extavia durante todo o período de tempo.

Em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de esclerose múltipla, a eficácia foi demonstrada ao longo de um período de três anos.

O tratamento não é recomendado em doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão que sofreram menos de duas recidivas durante os dois anos anteriores ou em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva cuja doença não se mostrou ativa nos últimos dois anos.

No caso do doente não responder ao tratamento, por exemplo se apesar da terapêutica com Extavia ocorrer uma progressão constante na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) durante 6 meses ou for necessário um tratamento de pelo menos 3 ciclos com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ou corticosteroides durante um ano, a terapêutica com Extavia deverá ser interrompida.

#### População pediátrica

Não foram realizados ensaios clínicos formais ou estudos farmacocinéticos em crianças ou adolescentes. Contudo, dados limitados publicados sugerem que o perfil de segurança em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade a receberem 8,0 milhões de UI de Extavia por via subcutânea em dias alternados é similar ao verificado em adultos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Extavia em crianças com menos de 12 anos de idade e, por conseguinte, Extavia não deve ser utilizado nesta população.

#### Modo de administração

A solução reconstituída é para ser injetada por via subcutânea em dias alternados.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao interferão beta natural ou recombinante, albumina humana ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com depressão grave atual e/ou tendência suicida (ver secções 4.4 e 4.8).
- Doentes com doença hepática descompensada (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Doenças do sistema imunitário

A administração de citocinas a doentes com uma gamapatia monoclonal preexistente tem sido associada ao desenvolvimento da síndrome de permeabilidade capilar sistémica com sintomas semelhantes ao choque e resultado fatal.

#### Doenças gastrointestinais

Observaram-se casos raros de pancreatite com a utilização de Extavia, frequentemente associada a hipertrigliceridemia.

#### Doenças do sistema nervoso

O Extavia deverá ser administrado com precaução em doentes com perturbações depressivas anteriores ou atuais, em particular nos que tenham antecedentes de tendência suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que a depressão e tendência suicida ocorrem com maior frequência em doentes com esclerose múltipla e associado à utilização de interferão. Os doentes tratados com Extavia devem ser avisados de que devem comunicar imediatamente ao médico assistente quaisquer sintomas de depressão e/ou tendência suicida. Os doentes com depressão devem ser cuidadosamente vigiados durante o tratamento com Extavia e tratados de forma apropriada. Deverá ser considerada a interrupção do tratamento com Extavia (ver também secções 4.3 e 4.8).

O Extavia deverá ser administrado com precaução em doentes com história de convulsões, nos doentes que recebam tratamento antiepilético, e em particular nos doentes com epilepsia que não estão adequadamente controlada com antiepiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Este medicamento contém albumina humana e, por isso, acarreta um risco potencial de transmissão de doenças virais. O risco de transmissão da doença de *Creutzfeld-Jacob* não pode ser excluído.

#### Testes laboratoriais

São recomendados testes regulares à função tiroideia em doentes com história de disfunção da tiroide, ou como indicado clinicamente.

Para além dos testes laboratoriais normalmente necessários para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, são recomendadas contagens completas do sangue e contagens diferenciais de leucócitos, contagens de plaquetas e análises bioquímicas do sangue, incluindo testes da função hepática (p. ex. aspartato aminotransferase transaminase glutâmica oxalacética sérica (TGO), alanina aminotransferase transaminase glutâmica pirúvica sérica (TGP) e gama-glutamilttransferase), antes do início e em intervalos regulares a seguir à introdução da terapêutica com Extavia, e de seguida periodicamente na ausência de sintomas clínicos.

Doentes com anemia, trombocitopenia ou leucopenia (só ou em qualquer combinação) podem necessitar de uma monitorização mais intensiva das contagens completas do sangue, com contagem diferencial e contagem de plaquetas. Os doentes que desenvolvem neutropenia devem ser monitorizados atentamente quanto ao desenvolvimento de febre ou infeção. Existem notificações de trombocitopenia com diminuições profundas na contagem das plaquetas.

### Afeções hepatobiliares

Nos ensaios clínicos, nos doentes tratados com Extavia, ocorreu muito frequentemente elevação assintomática das transaminases séricas, na maior parte dos casos moderada e passageira. Tal como para os outros interferões beta, foram reportados nos doentes tratados com Extavia lesões hepáticas graves, incluindo casos de insuficiência hepática. Os acontecimentos mais graves ocorreram muitas vezes em doentes expostos a outros medicamentos ou substâncias cuja hepatotoxicidade é conhecida, ou na presença de comorbilidades (ex: doença maligna metastizada, infeção grave e sépsis, abuso de álcool).

Os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais de lesão hepática. A ocorrência de subida das transaminases no soro deve determinar uma monitorização cuidadosa e investigação. A interrupção do tratamento com Extavia deve ser considerada no caso dos níveis aumentarem significativamente ou se estiverem associados a sintomas clínicos, tais como icterícia. Na ausência de uma evidência clínica quanto a uma lesão hepática, e após a normalização das enzimas hepáticas, pode ser considerado um reinício da terapêutica com uma monitorização apropriada das funções hepáticas.

### Microangiopatia trombótica (MAT) e anemia hemolítica (AH)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo: confusão, paresia) e função renal alterada. Os resultados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Consequentemente, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Adicionalmente, casos de AH não associados a MAT, incluindo AH imune foram notificados com produtos contendo interferão beta. Foram notificados casos com risco de vida e casos fatais. Os casos de MAT e/ou AH foram notificados em vários momentos durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. Caso seja diagnosticada a MAT e/ou AH e se suspeitar de uma relação causal com Extavia, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática no caso de MAT) e é recomendada a suspensão imediata do Extavia.

### Doenças renais e urinárias

Deve ter-se cuidado e considerar-se a monitorização atenta ao administrar interferão beta a doentes com insuficiência renal grave.

### Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, incluindo glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença de lesão mínima (DLM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulopatia membranosa (GM), durante o tratamento com interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em várias alturas durante o tratamento e podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se monitorização periódica de sinais ou sintomas precoces, como por exemplo edema, proteinúria e função renal alterada, especialmente em doentes com risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica e deve ser considerada a interrupção do tratamento com Extavia.

## Cardiopatias

Extavia deve igualmente ser utilizado com cuidado em doentes com cardiopatias preexistentes. Os doentes com doença cardíaca significativa preexistente, tal como insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária ou arritmia, devem ser monitorizados quanto ao agravamento da sua doença cardíaca, particularmente durante o início do tratamento com Extavia.

Embora o Extavia não tenha qualquer toxicidade cardíaca de ação direta conhecida, os sintomas do tipo gripal associados aos interferões beta podem demonstrar-se difíceis para os doentes com doença cardíaca significativa preexistente. Durante o período de pós-comercialização foram recebidos muito raramente relatórios sobre o agravamento temporário do estado cardíaco no início da terapêutica com Extavia em doentes com uma doença cardíaca significativa preexistente.

Foram notificados casos de cardiomiopatia. O tratamento deve ser suspenso caso ocorra esta situação e houver suspeita de uma relação com Extavia.

## Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade grave (reações agudas graves tais como broncospasmo, anafilaxia e urticária). No caso das reações serem graves, o Extavia deve ser suspenso e deve ser instituída uma intervenção médica adequada.

## Reações no local da injeção

Foram notificadas reações no local da injeção, incluindo infeção no local da injeção e necrose no local da injeção em doentes que utilizam Extavia (ver secção 4.8). A necrose no local da injeção pode ser extensa e envolver a fáscia muscular, assim como a gordura e podem, por isso, resultar na formação de cicatrizes. Ocasionalmente são necessários desbridamentos e, com menor frequência, enxertos cutâneos, podendo a cicatrização levar até 6 meses.

Se o doente tiver gretas na pele que possam estar associadas ao inchaço ou à drenagem de fluido no local da injeção, o doente deve ser aconselhado a consultar o seu médico antes de prosseguir com as injeções de Extavia.

Se o doente apresentar lesões múltiplas, o Extavia deve ser suspenso até à sua cura. Doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento com Extavia, desde que a necrose não seja demasiadamente extensa, uma vez que em alguns doentes se verificou uma cicatrização da necrose no local da injeção durante o tratamento.

Para minimizar o risco de infeção no local da injeção e de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados de que devem:

- utilizar uma técnica de injeção asséptica,
- alternar o local da injeção em cada administração.

A incidência das reações no local da injeção pode ser reduzida através da utilização de um autoinjeter. No estudo principal de doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de esclerose múltipla foi utilizado um autoinjeter na maioria dos doentes. As reações no local da injeção e as necroses foram observadas com menor frequência neste estudo do que em outros estudos principais.

O procedimento de autoadministração pelo doente deve ser periodicamente reavaliado, particularmente se ocorrerem reações no local da injeção.

## Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para a imunogenicidade. Em ensaios clínicos controlados foram colhidas amostras de soro de 3 em 3 meses para a monitorização do desenvolvimento de anticorpos ao Extavia.

Nos diferentes ensaios clínicos controlados, entre 23% e 41% dos doentes apresentaram uma atividade sérica neutralizante do interferão beta-1b confirmada com, pelo menos, dois títulos positivos consecutivos. Entre 43% e 55% destes doentes converteram para um estado estável negativo de anticorpos (com base em dois títulos negativos consecutivos) durante o período de observação subsequente do respetivo ensaio.

O desenvolvimento de atividade neutralizante está associado à redução da eficácia clínica apenas em relação à atividade recidivante. Algumas análises sugerem que este efeito pode ser mais pronunciado em doentes com títulos mais elevados de atividade neutralizante.

No estudo de doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de esclerose múltipla, a atividade neutralizante medida de seis em seis meses foi observada pelo menos uma vez em 32% (89) dos doentes tratados imediatamente com Extavia. 60% (53) destes doentes voltaram ao estado negativo baseado na última avaliação disponível no período de 5 anos. Durante este período, o desenvolvimento da atividade neutralizante foi associada a um aumento significativo de lesões ativas recentes e do volume lesional em T2 na ressonância magnética. Porém, este facto não parece estar associado com uma redução da eficácia clínica (no que diz respeito ao tempo até à esclerose múltipla clinicamente definitiva [CDMS], ao tempo até confirmar a progressão na EDSS e taxa de surtos).

Não foram associados novos acontecimentos adversos ao desenvolvimento da atividade neutralizante.

Foi demonstrado *in vitro* que o Extavia tem reação cruzada com o interferão beta natural. No entanto, este facto não foi investigado *in vivo* e o seu significado clínico é incerto.

Os dados em doentes que desenvolveram atividade neutralizante e que completaram o tratamento com Extavia são escassos e inconclusivos.

A decisão de continuar ou interromper o tratamento deve ser baseada na atividade da doença clínica e não no estado da atividade neutralizante.

## Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## Indivíduos sensíveis ao látex

A tampa removível da seringa pré-cheia de Extavia contém um derivado do látex de borracha natural. Embora não seja detetado látex de borracha natural na tampa, a utilização segura da seringa pré-cheia de Extavia em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudada e portanto existe um risco potencial para reações de hipersensibilidade que não pode ser completamente excluído.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Não é conhecido o efeito da administração, em dias alternados, de 250 microgramas (8,0 milhões UI) de Extavia, no metabolismo dos medicamentos nos doentes com esclerose múltipla. A terapêutica com corticosteroides ou ACTH nas recidivas, durante períodos até 28 dias, foi bem tolerada nos doentes tratados com Extavia.

Devido à falta de experiência clínica nos doentes com esclerose múltipla, não se recomenda o tratamento simultâneo com Extavia e imunomoduladores, exceto corticosteroides ou ACTH.

Foi referido que os interferões provocam uma redução da atividade de enzimas dependentes do citocromo P450 hepático no ser humano e nos animais. O Extavia deve ser administrado com cuidado, se associado a medicamentos com uma margem terapêutica estreita e que sejam largamente dependentes, para a depuração, do sistema citocrómico P450 hepático, por exemplo, medicamentos antiepiléticos. Adicionalmente deve ter-se precaução com qualquer medicação concomitante que possa exercer um efeito no sistema hematopoiético.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Uma quantidade alargada de dados (resultados de mais de 1000 gravidezes) de registos, registos nacionais e experiência pós-comercialização do interferão-beta, indica que não existe evidência de aumento do risco de efeitos adversos graves na gravidez, incluindo aborto espontâneo e malformações congénitas importantes, após exposição pré-conceção ou exposição durante o primeiro trimestre de gravidez.

No entanto, a duração da exposição no primeiro trimestre é incerta, uma vez que os dados foram recolhidos quando a utilização de interferão beta era contraindicada na gravidez, e o tratamento foi provavelmente interrompido após ter sido identificada e/ou confirmada a gravidez. A experiência com exposição, durante o segundo e terceiro trimestres, é muito limitada.

Com base em dados em animais (ver secção 5.3), existe um risco possivelmente aumentado de aborto espontâneo. O risco de abortos espontâneos em mulheres grávidas expostas ao interferão beta não pode ser avaliado adequadamente através dos dados atualmente disponíveis, mas os dados não sugerem um risco aumentado até à data.

Se clinicamente necessário, a utilização de Extavia durante a gravidez pode ser considerada.

##### Amamentação

A informação limitada sobre a transferência do interferão beta-1b para o leite materno, juntamente com as características químicas/fisiológicas do interferão beta, sugerem que os níveis de interferão beta-1b excretados no leite materno humano são negligenciáveis. Não são antecipados efeitos nefastos para os recém-nascidos/lactentes amamentados.

Extavia pode ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre fertilidade (ver secção 5.3).



#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Efeitos secundários relacionados com o sistema nervoso central associados à administração de Extavia podem influenciar a condução e o uso de máquinas em doentes suscetíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

No início do tratamento é normal haver reações adversas mas, de um modo geral, passam com a continuação do tratamento. As reações adversas mais frequentemente observadas são um complexo de sintomas do tipo gripal (febre, arrepios, artralgia, mal-estar, sudação, cefaleia ou mialgia), que se deve principalmente aos efeitos farmacológicos do medicamento e reações no local da injeção. As reações no local da injeção ocorreram frequentemente após a administração de Extavia. Vermelhidão, edema, descoloração, inflamação, dor, hipersensibilidade, infeção, necrose e reações não específicas foram significativamente associadas ao tratamento com 250 microgramas (8,0 milhões UI) de Extavia.

As reações adversas mais graves notificadas incluem microangiopatia trombótica (MAT) e anemia hemolítica (AH).

Geralmente, a titulação da dose é recomendada no início do tratamento a fim de aumentar a tolerabilidade ao Extavia (ver secção 4.2). Os sintomas do tipo gripal também podem ser reduzidos através da administração de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. A incidência de reações no local da injeção pode ser reduzida pela utilização de um autoinjeter.

##### Tabela de reações adversas

As listagens de acontecimentos adversos que se seguem baseiam-se em relatórios de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização (muito frequentes  $\geq 1/10$ ; frequentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; pouco frequentes  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; raros  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; muito raros  $< 1/10\ 000$ ) do uso de Extavia. É utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e condições relacionadas.

**Quadro 1 Reações adversas com base nos relatórios de ensaios clínicos e identificadas durante a vigilância pós-comercialização (frequências, quando conhecidas, calculadas com base nos resultados do conjunto dos ensaios clínicos)**

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Frequência desconhecida
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Contagem de linfócitos diminuída ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , Contagem de glóbulos brancos diminuída ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , Contagem absoluta de neutrófilos diminuída ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup>	Linfadenopatia, Anemia,	Trombocitopenia	Microangiopatia trombótica <sup>d</sup> incluindo púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémica hemolítica <sup>b</sup>	Anemia hemolítica <sup>a/d</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				Reações anafiláticas	Síndrome de derrame capilar em gamopatia monoclonal pré-existente <sup>a</sup>
<b>Doenças endócrinas</b>		Hipotiroidismo		Hipertiroidismo, Disfunção da tiroide	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Aumento de peso, Perda de peso	Aumento dos triglicéridos sanguíneos	Anorexia <sup>a</sup>	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Estado confusional	Tentativa de suicídio (ver também secção 4.4), Instabilidade emocional		Depressão, Ansiedade
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia, Insónia		Convulsões		Tonturas
<b>Cardiopatias</b>		Taquicardia		Cardiomiopatia <sup>a</sup>	Palpitações
<b>Vasculopatias</b>		Hipertensão			Vasodilatação
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Dispneia		Broncospasmo <sup>a</sup>	Hipertensão arterial pulmonar <sup>c</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal			Pancreatite	Náuseas, Vômitos, Diarreia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Alanina aminotransferase aumentada (ALT $> 5$ vezes valor inicial) <sup>e</sup>	Aspartato aminotransferase e aumentada (AST $> 5$ vezes valor inicial) <sup>e</sup> , Aumento da bilirrubina sanguínea	Aumento da gama glutamil transferase, Hepatite	Disfunção hepática, Falência hepática <sup>a</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupção cutânea, Afeção cutânea	Urticária, Prurido, Alopecia	Descoloração da pele		

<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Mialgia, Hipertonia, Artralgia				Lúpus eritematoso induzido por fármacos
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Urgência urinária		Síndrome nefrótica, Glomeruloesclerose (ver secção 4.4) <sup>a, b</sup>		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>		Menorragia, Impotência, Metrorragia			Distúrbio menstrual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local da injeção (vários tipos <sup>f</sup> ), Sintomas do tipo gripal (complexo <sup>g</sup> ), Dor, Febre, Arrepios, Edema periférico, Astenia	Necrose no local da injeção, Dor no peito, Mal-estar			Sudorese
<p><sup>a</sup> RAM identificadas durante a pós-comercialização</p> <p><sup>b</sup> Efeito de classe para medicamentos contendo interferão beta (ver secção 4.4).</p> <p><sup>c</sup> Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em “Hipertensão arterial pulmonar.</p> <p><sup>d</sup> Foram notificados casos com risco de vida e/ou fatais.</p> <p><sup>e</sup> Alterações laboratoriais</p> <p><sup>f</sup> “Reação no local da injeção (vários tipos)” inclui todos os acontecimentos adversos que ocorrem no local da injeção (exceto necrose no local da injeção), por ex. os seguintes termos: atrofia no local da injeção, edema no local da injeção, hemorragia no local da injeção, hipersensibilidade no local da injeção, infecção no local da injeção, inflamação no local da injeção, massa no local da injeção, dor no local da injeção e reação no local da injeção.</p> <p><sup>g</sup> “Complexo de sintomas do tipo gripal” inclui síndrome gripal e/ou uma combinação de pelo menos dois acontecimentos adversos de febre, arrepios, mialgia, mal-estar, sudorese</p>					

### Hipertensão arterial pulmonar

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, incluindo até vários anos após o início do tratamento com o interferão beta.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

O interferão beta-1b foi administrado três vezes por semana por via intravenosa a doentes adultos com cancro, em doses individuais que atingiram 5.500 microgramas (176 milhões UI) sem reações adversas graves que pudessem comprometer as funções vitais.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulante, interferões, código ATC: L03AB08

Os interferões pertencem à família das citocinas que são proteínas naturais. Os interferões têm um peso molecular que varia entre 15.000 a 21.000 Daltons. As três classes principais de interferões foram classificadas em alfa, beta e gama. Interferão alfa, interferão beta e interferão gama apresentam atividades biológicas sobreponíveis mas que são também distintas. As atividades de interferão beta-1b são restritas à espécie, pelo que a informação farmacológica mais pertinente sobre interferão beta-1b deriva de estudos efetuados em culturas de células humanas ou de estudos humanos *in vivo*.

#### Mecanismo de ação

O interferão beta-1b mostrou possuir atividade antiviral e imuno-reguladora. Não se conhece bem o mecanismo pelo qual o interferão beta-1b exerce a sua ação na esclerose múltipla. Porém, sabe-se que as propriedades do interferão beta-1b, como modificador da resposta biológica, são mediadas através das suas interações com recetores celulares específicos encontrados à superfície de células humanas. A ligação do interferão beta-1b a estes recetores origina a expressão de um certo número de produtos de genes, que se pensa serem os mediadores das ações biológicas do interferão beta-1b. Alguns destes produtos foram medidos no soro e nas frações celulares do sangue colhido em doentes tratados com interferão beta-1b. O interferão beta-1b diminui a afinidade de ligação e aumenta a internalização e degradação do recetor do interferão gama. O interferão beta-1b aumenta também a atividade supressora das células mononucleares do sangue periférico.

#### Eficácia e segurança clínicas

Não foram efetuadas investigações separadas quanto à influência de Extavia no sistema cardiovascular, no sistema respiratório e na função dos órgãos endócrinos.

#### Esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão (RR-MS)

Foi realizado um ensaio clínico com Extavia em doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão e capazes de andar sem assistência (EDSS de linha basal de 0 a 5,5). Nos doentes que receberam Extavia foi verificada uma redução da frequência (30%) e na gravidade das recidivas e no número de hospitalizações devido à doença. Verificou-se, além disso, um prolongamento do intervalo de tempo sem exacerbações. Não há indícios de um efeito do Extavia sobre a duração das exacerbações ou sobre os sintomas entre as exacerbações, não tendo sido observado qualquer efeito significativo sobre a progressão da doença na esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão.

#### Esclerose múltipla secundária progressiva (SP-MS)

Foram realizados dois ensaios clínicos controlados com Extavia em que participaram no total 1.657 doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS de linha basal de 3 a 6,5, isto é, os doentes conseguiam andar). Não fizeram parte do estudo os doentes com doença ligeira nem os que não conseguiam andar. Os dois estudos demonstraram resultados inconsistentes quanto ao tempo do ponto final primário até à progressão confirmada, representando um atraso na progressão da incapacidade:

Um dos dois estudos demonstrou um atraso estatisticamente significativo no tempo até à progressão da incapacidade (Risco relativo = 0,69, intervalo de confiança de 95% (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , correspondendo a uma redução do risco de 31% devido ao Extavia) e no tempo até ficar confinado a uma cadeira de rodas (Risco relativo = 0,61, intervalo de confiança de 95% (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , correspondendo a uma redução do risco de 39% devido ao Extavia) em doentes que receberam Extavia. Este efeito manteve-se ao longo de um período de observação até 33 meses. O efeito do tratamento ocorreu em doentes a todos os níveis de incapacidade investigada e independentemente da atividade de recidiva.

No segundo ensaio do Extavia na esclerose múltipla secundária progressiva, não foi observado qualquer atraso no tempo até à progressão da incapacidade. Existem indícios de que os doentes incluídos neste estudo tinham de um modo geral a doença menos ativa do que no outro estudo sobre esclerose múltipla secundária progressiva.

Em meta-análises retrospectivas incluindo os dados de ambos os estudos, foi observado um efeito geral do tratamento estatisticamente significativo ( $p=0,0076$ ; 8,0 milhões de UI de Extavia contra todos os doentes tratados com placebo).

As análises retrospectivas realizadas em subgrupos demonstraram que é mais provável obter um efeito do tratamento sobre a progressão da incapacidade em doentes com doença ativa antes do início do tratamento [Risco relativo 0,72, intervalo de confiança de 95% (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , correspondente a uma redução do risco de 28% devido ao Extavia em doentes com recidivas ou com progressão acentuada de EDSS, 8,0 milhões de UI de Extavia contra todos os doentes tratados com placebo]. Destas análises retrospectivas de subgrupos obtiveram-se indícios que sugerem que as recidivas bem como a progressão acentuada de EDSS (EDSS >1 ponto ou >0,5 ponto para EDSS  $\geq 6$  nos últimos dois anos) pode ajudar a identificar os doentes com doença ativa.

Em ambos os ensaios ocorreu uma redução na frequência (30%) das recidivas clínicas nos doentes com esclerose múltipla secundária progressiva que receberam Extavia demonstraram. Não existem quaisquer indícios de que o Extavia tenha um efeito sobre a duração das recidivas.

#### Acontecimento único sugestivo de esclerose múltipla

Foi conduzido um ensaio clínico controlado com Extavia em doentes com um único acontecimento clínico e com características de imagiologia por ressonância magnética sugestivas de esclerose múltipla (pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2). Foram incluídos os doentes com início monofocal ou multifocal da doença (i. e. doentes com evidências clínicas de uma única ou de pelo menos duas lesões, respetivamente, do sistema nervoso central). Qualquer doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e os sintomas do doente tinha de ser excluída. Este estudo consistiu em duas fases, uma fase controlada por placebo seguida de uma fase pré-planeada de monitorização. A fase controlada por placebo durou 2 anos ou até o doente desenvolver esclerose múltipla clinicamente definitiva (CDMS), conforme a situação que ocorresse primeiro. Após a fase controlada por placebo, os doentes entraram numa fase pré-planeada de monitorização com Extavia para avaliar os efeitos do início imediato do tratamento com Extavia *versus* início tardio, comparando doentes inicialmente aleatorizados para Extavia (“grupo de tratamento imediato”) ou para placebo (“grupo de tratamento tardio”). Os doentes e os investigadores mantiveram-se ocultos na alocação inicial do tratamento.

Na fase controlada por placebo, Extavia atrasou a progressão desde o primeiro acontecimento clínico até à esclerose múltipla clinicamente definitiva (CDMS) com significância estatística e relevância clínica, correspondendo a uma redução do risco de 47% (Risco relativo = 0,53; intervalo de confiança de 95% (0,39; 0,73),  $p<0,0001$ ). Dentro do período de estudo de 2 anos, a CDMS ocorreu em 45% do grupo de placebo comparativamente a 28% do grupo de Extavia (estimativas de Kaplan-Meier). O Extavia prolongou o tempo até à CDMS em 363 dias, de 255 dias no grupo placebo a 618 dias no grupo de Extavia (com base no percentil 25). Este efeito do tratamento ainda foi evidente após o ano adicional de monitorização no qual a redução do risco foi de 41% (Risco relativo = 0,59, intervalo de confiança de 95% (0,42; 0,83),  $p=0,0011$ ). Durante o período de estudo de três anos, ocorreu CDMS em 51% no grupo de tratamento tardio comparado com 37% no grupo de tratamento imediato (estimativa de Kaplan-Meier). A persistência do efeito do tratamento foi observada apesar da maioria dos doentes do grupo do placebo ter sido tratada com Extavia no terceiro ano do estudo.

A robustez do efeito do tratamento também foi demonstrada pelo atraso na progressão para a esclerose múltipla, de acordo com os critérios de McDonald. Em dois anos o risco foi de 85% no grupo placebo e 69% no grupo Extavia (Risco relativo = 0,57; intervalo de confiança de 95% (0,46; 0,71),  $p<0,00001$ ).

Após 3 anos, uma análise pré-planeada interina mostrou uma progressão na EDSS (aumento confirmado na EDSS maior que ou igual a 1,0 comparado com a linha de base) em 24% dos doentes do grupo de tratamento tardio comparada com 16% no grupo de tratamento imediato (Risco relativo = 0,6, intervalo de confiança de 95% (0,39; 0,92),  $p=0,022$ ). Não existe evidência de benefício, em termos de progressão da incapacidade confirmada, na maioria dos doentes que receberam tratamento “imediato”. A monitorização dos doentes é continuada de forma a disponibilizar dados adicionais. Não foi observado benefício, atribuído ao Extavia, na qualidade de vida (medida pela FAMS - *Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index*).

As análises de subgrupos de acordo com os fatores de início de estudo, demonstraram evidências de eficácia em todos os subgrupos avaliados. Foram também obtidos efeitos significativos em doentes com a doença menos disseminada e menos ativa na altura do primeiro acontecimento. O risco de progressão para a CDMS em dois anos em doentes com início monofocal foi 47% para o placebo e 24% para o Extavia, sem intensificação por gadolínio (Gd-) 41% e 20%, com menos de 9 lesões em T2 39% e 18%. Outras análises de subgrupos indicaram um risco elevado de progressão para a CDMS num prazo de 2 anos em doentes monofocais com pelo menos 9 lesões em T2 (55% de risco para o placebo, 26% para o Extavia) ou intensificação por Gd- (63% versus 33%). Em doentes multifocais, o risco de CDMS foi independente dos resultados de imagiologia por ressonância magnética no início do estudo, indicando um elevado risco de CDMS devido à disseminação da doença baseada nos resultados clínicos. Contudo, o impacto a longo prazo do tratamento precoce com Extavia é desconhecido, mesmo nestes subgrupos com risco elevado, visto este estudo ter sido concebido principalmente para avaliar o tempo até à CDMS e não a evolução a longo prazo da doença. Para além disso, por enquanto não existe uma definição bem estabelecida de um doente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora seja aceitar pelo menos nove lesões em T2 hiper intensas no exame inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão com intensificação por Gd- num exame de seguimento pelo menos 1 mês após o exame inicial. De qualquer modo, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados como sendo de alto risco.

A terapêutica com Extavia foi bem aceite neste estudo de doentes com um único acontecimento clínico, o que é indicado por uma taxa elevada de finalização do ensaio (92,8% no grupo de Extavia). Para aumentar a tolerabilidade de Extavia no estudo de doentes com um primeiro acontecimento clínico, foi aplicada titulação da dose e foram administrados medicamentos anti-inflamatórios não esteroides no início da terapêutica. Para além disso, a maioria dos doentes utilizou um autoinjeter ao longo do estudo.

### Esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão (RR-MS), esclerose múltipla secundária progressiva (SP-MS) e acontecimento único sugestivo de esclerose múltipla

Em todos os estudos de esclerose múltipla o Extavia foi eficaz na redução da atividade da doença (inflamação aguda do sistema nervoso central e alterações permanentes nos tecidos) conforme medição feita por imagiologia por ressonância magnética. A relação da atividade da doença de esclerose múltipla conforme medida por imagiologia por ressonância magnética e o resultado clínico ainda não foi totalmente esclarecida.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Os níveis séricos de Extavia foram avaliados em doentes e voluntários, através de ensaios biológicos que não foram completamente específicos. Níveis séricos máximos de aproximadamente 40 UI/ml foram medidos 1 a 8 horas após administração subcutânea de 500 microgramas (16,0 milhões UI) de interferão beta-1b. Através dos ensaios efetuados, estimou-se que a depuração média e as semividas das fases de eliminação do soro seriam, no máximo, de  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  e de 5 horas respetivamente.

A administração de injeções de Extavia em dias alternados não originou aumento do nível sérico e a farmacocinética parece não sofrer alteração durante a terapêutica.

A biodisponibilidade absoluta do interferão beta-1b administrado por via subcutânea foi de aproximadamente 50%.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram efetuados estudos de toxicidade aguda. Uma vez que os roedores não reagem ao interferão beta humano, efetuaram-se ensaios com doses repetidas em macacos Rhesus. Observou-se uma hipertermia transitória, bem como um aumento significativo dos linfócitos e uma descida significativa dos trombócitos e neutrófilos segmentados.

Não foram realizados ensaios de longa duração. Os ensaios de reprodução realizados em macacos *Rhesus* revelaram uma toxicidade materna e um aumento da taxa de aborto, resultando em mortalidade pré-natal. Não se observaram malformações nos animais sobreviventes.

Não foram realizadas investigações sobre a fertilidade. Não se observou no macaco uma influência no período estro. A experiência com outros interferões sugere uma potencial diminuição na fertilidade masculina e feminina.

Num ensaio único sobre a genotoxicidade (teste de Ames) não se observou um efeito mutagénico. Não se efetuaram ensaios de carcinogenicidade. Um teste *in vitro* de transformação celular não evidenciou um potencial tumorigénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Albumina humana  
Manitol (E421)

#### Solvente

Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto o solvente fornecido mencionado na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Após reconstituição, recomenda-se que o medicamento seja usado imediatamente. Contudo, foi demonstrada a estabilidade após reconstituição durante 3 horas a 2°C - 8°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### Pó

frasco para injetáveis (de vidro tipo I incolor) de 3 ml, com tampa de borracha butilo (tipo I) e cápsula de alumínio contendo 300 microgramas (9,6 milhões UI) de pó (interferão beta-1b recombinante).

### Solvente

seringa pré-cheia graduada (com marcas nas doses de: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) de 2,25 ml (de vidro tipo I) com 1,2 ml de solvente.

### Tamanhos de embalagens

- Embalagem contendo 5 frascos para injetáveis com pó e 5 seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem contendo 14 frascos para injetáveis com pó e 14 seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem contendo 15 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem contendo 14 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com solvente.
  
- Embalagem múltipla de 3 meses contendo 42 (3x14) frascos para injetáveis com pó e 42 (3x14) seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem múltipla de 3 meses contendo 45 (3x15) frascos para injetáveis com pó e 45 (3x15) seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem múltipla de 3 meses contendo 42 (3x14) frascos para injetáveis com pó e 45 (3x15) seringas pré-cheias com solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A tampa da seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Portanto, a tampa pode conter látex de borracha natural que não deve ser manuseado por pessoas sensíveis a esta substância.

### Reconstituição

Para a reconstituição do pó, a seringa pré-cheia com solvente deve ser usada com uma agulha ou um adaptador de frasco para injetáveis para injetar os 1,2 ml do solvente (solução injetável de cloreto de sódio 5,4 mg/ml (0,54%) no frasco para injetáveis do Extavia. O pó deve dissolver-se completamente sem agitar. Após a reconstituição, deve ser retirado 1,0 ml da solução do frasco para injetáveis para a seringa para a administração de 250 microgramas de Extavia.

### Inspeção antes da utilização

O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente antes da sua utilização. O produto reconstituído é incolor a amarelo claro e ligeiramente opalescente a opalescente.

Este medicamento deve ser rejeitado antes da utilização, se apresentar descoloração ou se existirem partículas.

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.



**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/454/008-014

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de Maio de 2008  
Data da última renovação: 20 de Maio de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Viena  
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos. O ciclo do RPS de Extavia está alinhado com o produto de referência, Betaferon, até determinação em contrário.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Extavia 250 microgramas/ml pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis contém 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b.  
1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó: albumina humana, manitol.

Solvente: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável.

5 frascos para injetáveis com pó e 5 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente.

14 frascos para injetáveis com pó e 14 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente.

15 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente.

14 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea depois de reconstituição com 1,2 ml de solvente.

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição, recomenda-se que o medicamento seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade após reconstituição durante 3 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/454/008	15 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/010	5 frascos para injetáveis com pó e 5 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/011	14 frascos para injetáveis com pó e 14 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/013	14 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com solvente

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Extavia

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Extavia 250 microgramas/ml pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis contém 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b.  
1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó: albumina humana, manitol.

Solvente: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

Embalagem múltipla de 3 meses: 42 frascos para injetáveis com pó (3 cartonagens de 14) e 42 seringas pré-cheias (3 cartonagens de 14) com 1,2 ml de solvente.

Embalagem múltipla de 3 meses: 45 frascos para injetáveis com pó (3 cartonagens de 15) e 45 seringas pré-cheias (3 cartonagens de 15) com 1,2 ml de solvente.

Embalagem múltipla de 3 meses: 42 frascos para injetáveis com pó (3 cartonagens de 14) e 45 seringas pré-cheias (3 cartonagens de 15) com 1,2 ml de solvente.

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea depois de reconstituição com 1,2 ml de solvente.

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição, recomenda-se que o medicamento seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade após reconstituição durante 3 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/454/009	Embalagem múltipla de 3 meses constituída por 45 frascos para injetáveis com pó e 45 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/012	Embalagem múltipla de 3 meses constituída por 42 frascos para injetáveis com pó e 42 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/014	Embalagem múltipla de 3 meses constituída por 42 frascos para injetáveis com pó e 45 seringas pré-cheias com solvente

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Extavia

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Extavia 250 microgramas/ml pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBTÂNCIA(S) ATIVA(S)\**

1 frasco para injetáveis contém 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b.  
1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó: albumina humana, manitol.

Solvente: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

14 frascos para injetáveis com pó e 14 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente. Componente de uma embalagem múltipla de 3 meses. Não pode ser comercializada em separado.

15 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente. Componente de uma embalagem múltipla de 3 meses. Não pode ser comercializada em separado.

14 frascos para injetáveis com pó e 15 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente. Componente de uma embalagem múltipla de 3 meses. Não pode ser comercializada em separado.

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea depois de reconstituição com 1,2 ml de solvente.

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição, recomenda-se que o medicamento seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade após reconstituição durante 3 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/454/009	Embalagem múltipla de 3 meses constituída por 45 frascos para injetáveis com pó e 45 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/012	Embalagem múltipla de 3 meses constituída por 42 frascos para injetáveis com pó e 42 seringas pré-cheias com solvente
EU/1/08/454/014	Embalagem múltipla de 3 meses constituída por 42 frascos para injetáveis com pó e 45 seringas pré-cheias com solvente

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Extavia

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Extavia 250 microgramas/ml pó para solução injetável  
interferão beta-1b  
Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade após reconstituição durante 3 horas a 2°C - 8°C.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 microgramas (8,0 milhões UI) por ml após reconstituição.

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Solvente para a reconstituição de Extavia  
1,2 ml de solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Extavia  
Para utilização por via subcutânea após reconstituição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,2 ml de solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml

**6. OUTRAS**

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

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Extavia 250 microgramas/ml pó e solvente para solução injetável interferão beta-1b

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Extavia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Extavia
3. Como utilizar Extavia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Extavia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações  
Anexo – Procedimento de auto-injeção

#### **1. O que é Extavia e para que é utilizado**

##### **O que é Extavia**

Extavia é um tipo de medicamento conhecido como interferão, utilizado para tratar a esclerose múltipla. Os interferões são proteínas produzidas pelo organismo que o ajudam a combater ataques ao sistema imunitário como, por exemplo, infeções virais.

##### **Como atua Extavia**

A **esclerose múltipla (EM)** é uma doença de longa duração que afeta o sistema nervoso central (SNC), especialmente o funcionamento do cérebro e da espinal medula. Na EM, a inflamação destrói a bainha protetora (chamada mielina) que envolve os nervos do SNC, impedindo os nervos de funcionarem devidamente. Este processo é chamado desmielinização.

A causa exata da EM é desconhecida. Pensa-se que uma resposta anormal do sistema imunitário do corpo tem um papel importante no processo que danifica o SNC.

A **lesão do SNC** pode ocorrer durante uma crise de EM (recidiva). Pode causar uma incapacidade temporária, como dificuldade em andar. Os sintomas podem desaparecer completa ou parcialmente.

Demonstrou-se que o interferão beta-1b modifica a resposta do sistema imunitário e ajuda a diminuir a atividade da doença.

##### **Como é que Extavia ajuda a combater a sua doença**

**Acontecimento clínico único indicando um elevado risco de desenvolvimento de esclerose múltipla:** demonstrou-se que Extavia atrasou a progressão para esclerose múltipla definitiva.

**Esclerose múltipla por surtos de exacerbação-remissão:** as pessoas com EM por surtos de exacerbação-remissão têm crises ocasionais ou recidivas durante as quais os sintomas sofrem um agravamento evidente. Demonstrou-se que Extavia reduz o número de crises e torna-as menos graves. Reduz também o número de hospitalizações causadas pela doença e prolonga o intervalo de tempo entre recidivas.

**Esclerose múltipla secundária progressiva:** em alguns casos, as pessoas com EM por surtos de exacerbação-remissão notam que os seus sintomas aumentam e progridem para uma outra forma de EM denominada EM secundária progressiva. Com esta forma da doença, as pessoas notam um aumento crescente da sua incapacidade, quer tenham ou não recidivas. Extavia pode diminuir o número e a gravidade das crises e atrasar a progressão da incapacidade.

#### **Para que é utilizado Extavia**

**Extavia está indicado para a utilização em doentes**

- ▶ **que tiveram pela primeira vez sintomas que indicam um alto risco de desenvolvimento de esclerose múltipla.** O seu médico irá excluir todos os outros motivos que possam explicar estes sintomas antes de ser tratado.
- ▶ **que têm esclerose múltipla por surtos de exacerbação-remissão, com pelo menos duas recidivas nos últimos dois anos.**
- ▶ **que têm esclerose múltipla secundária progressiva com doença activa evidenciada por recidivas.**

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Extavia**

#### **Não utilize Extavia**

- **se tem alergia** ao interferão beta natural ou recombinante, à albumina humana ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
  - **se sofre presentemente de uma depressão grave e/ou pensamentos suicidas** (ver “Advertências e precauções” e secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).
  - **se tem uma doença hepática grave** (ver “Advertências e precauções”, “Outros medicamentos e Extavia” e secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).
- ▶ **Informe o seu médico** no caso de alguma das situações acima indicadas se aplicar a si.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Extavia:

- **se tem uma gamapatia monoclonal.** Esta é **uma doença do sistema imunitário na qual é detetada uma proteína anormal no sangue.** Podem desenvolver-se problemas ao nível dos vasos sanguíneos pequenos (capilares) (síndrome de permeabilidade capilar sistémica) durante a utilização de medicamentos como Extavia. Esta síndrome pode causar choque (colapso) e ser mesmo fatal.
- **Se já sofreu de depressão ou está deprimido ou se teve anteriormente pensamentos suicidas.** O seu médico monitorizá-lo-á cuidadosamente durante o tratamento. Se a sua depressão e/ou pensamentos suicidas forem graves, não lhe será receitado Extavia (ver também “Não utilize Extavia”).
- **Se alguma vez teve convulsões ou se está a tomar medicamentos para tratar a epilepsia** (antiepiléticos), o seu médico monitorizará cuidadosamente o seu tratamento (ver também “Outros medicamentos e Extavia” e secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).
- **Se tem problemas renais graves,** o seu médico pode monitorizar a sua função renal durante o tratamento.
- **Se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex.** A tampa da seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Portanto, a tampa pode conter látex de borracha natural.

O seu médico também necessita de saber o seguinte **enquanto estiver a utilizar Extavia**:

- **Se tiver sintomas como comichão em todo o corpo, inchaço da face e/ou da língua ou falta de ar súbita.** Estes podem ser sintomas de uma reação alérgica grave que podem pôr a vida em risco.
- **No caso de se sentir visivelmente mais triste ou desesperado do que antes do tratamento com Extavia, ou se desenvolver pensamentos suicidas.** Se começar a sentir-se deprimido enquanto está a utilizar Extavia, pode necessitar de um tratamento especial, o seu médico vigiá-lo-á com frequência e pode também considerar parar o seu tratamento. Se sofrer de uma depressão grave e/ou tiver pensamentos suicidas, não será tratado com Extavia (ver também “Não utilize Extavia”).
- **No caso de detetar nódos negros anormais, uma hemorragia excessiva depois de um ferimento ou se lhe parece que está a ter muitas infeções.** Estes podem ser sintomas de uma diminuição da contagem das suas células sanguíneas ou do número de plaquetas no seu sangue (células que ajudam o sangue a coagular). Pode ter necessidade de uma monitorização adicional por parte do seu médico.
- **Se tiver perda de apetite, fadiga, sensação de enjoo (náuseas), vómitos repetidos e, especialmente, se tiver comichão generalizada, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, ou se lhe aparecem nódos negros com facilidade.** Estes sintomas podem sugerir problemas com o seu fígado. Durante os estudos clínicos ocorreram alterações dos valores da função hepática em doentes tratados com Extavia. Como com os outros interferões beta, foi comunicada raramente lesão hepática grave, incluindo casos de insuficiência hepática, em doentes medicados com Extavia. Os casos mais graves foram comunicados em doentes que estavam a tomar outros medicamentos ou que sofriam de doenças que afetam o fígado (por exemplo, alcoolismo, infeção grave).
- **Se tiver sintomas como batimento cardíaco irregular, inchaço dos tornozelos ou pernas ou falta de ar.** Estes podem sugerir uma doença do músculo cardíaco (cardiomiopatia) que foi comunicada em doentes que estavam a utilizar Extavia.
- **Se tiver uma dor no abdómen que irradia para as costas e/ou sentir enjoos ou tiver febre.** Estes podem sugerir uma inflamação do pâncreas (pancreatite), que foi comunicada com a utilização de Extavia. Esta está muitas vezes associada a um aumento de certas gorduras no sangue (triglicéridos).
  - ▶ **Pare de utilizar Extavia e informe imediatamente o seu médico** se qualquer um destes sintomas se manifestar.

## **Outros aspetos a considerar enquanto estiver a utilizar Extavia:**

- **Vai necessitar de fazer análises ao sangue** para determinar a contagem de células sanguíneas, os valores bioquímicos do sangue e as enzimas hepáticas. Estas serão feitas **antes de começar a utilizar Extavia, com regularidade depois de ser iniciado o tratamento com Extavia e depois periodicamente durante o tratamento**, mesmo que não tenha sintomas especiais. Estas análises ao sangue serão efetuadas como complemento das análises que faz habitualmente para monitorizar a EM.
- **Se tiver uma doença cardíaca, os sintomas de tipo gripal que ocorrem com frequência no início do tratamento poderão ser mais debilitantes.** Extavia deve ser utilizado com precaução e o seu médico vigiá-lo-á para detetar qualquer agravamento da sua doença cardíaca, especialmente no início do tratamento. Extavia por si só não afeta diretamente o coração.
- **O funcionamento da sua glândula da tiroide será controlado** com regularidade ou sempre que o seu médico o considerar necessário por outras razões.
- **Extavia contém albumina humana e constitui, portanto, um risco potencial de transmissão de doenças virais.** Não se pode excluir um risco de transmissão da doença de Creutzfeld-Jacob (DCJ).
- **Durante o tratamento com Extavia o seu organismo pode produzir substâncias que são denominadas anticorpos neutralizantes**, que podem reagir com Extavia. Ainda não é claro se estes anticorpos neutralizantes diminuem a eficácia do tratamento. Os anticorpos neutralizantes não são produzidos em todos os doentes. Presentemente não é possível prever quais são os doentes que pertencem a este grupo.
- **Durante o tratamento com Extavia, podem ocorrer problemas renais que podem afetar a sua função renal, incluindo cicatrizes (glomeruloesclerose).** O seu médico pode efetuar testes para verificar o funcionamento dos seus rins.
- **Podem ocorrer coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos durante o seu tratamento.** Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Extavia. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.
- **Pele pálida ou amarela ou urina de cor escura, possivelmente acompanhada por tonturas não habituais, cansaço ou falta de ar podem ocorrer durante o seu tratamento.** Estes podem ser sintomas de uma degradação das células sanguíneas. Isto pode acontecer várias semanas a vários anos após iniciar Extavia. O seu médico poderá realizar análises ao sangue. Informe o seu médico acerca de outros medicamentos que esteja a tomar ao mesmo tempo que Extavia.

### **Reações no local de injeção**

**Durante o tratamento com Extavia é provável que tenha reações no local de injeção.** Os sintomas incluem vermelhidão, edema, alteração da cor da pele, inflamação, dor e hipersensibilidade. Infeção em redor do local de injeção e rutura da pele e lesão dos tecidos (necrose) foram notificadas com menos frequência. As reações no local de injeção tornam-se menos frequentes com o decorrer do tempo.

A rutura da pele e dos tecidos no local de injeção pode dar origem à formação de cicatrizes. Se esta for grave, o médico poderá ter de remover matéria estranha e o tecido morto (desbridamento) e, com menor frequência, são necessários enxertos de pele e a cicatrização pode demorar até 6 meses.

**Para diminuir o risco de ter uma reação no local de injeção, tal como uma infeção ou necrose, deve:**

- utilizar uma técnica de injeção estéril (asséptica),
- alternar os locais de injeções em cada injeção (ver Anexo Procedimento de auto-injeção).

As reações no local de injeção podem ocorrer com menor frequência se utilizar um dispositivo autoinjeter e alternar os locais de injeção. O seu médico ou enfermeiro pode dar-lhe mais informações sobre este tipo de dispositivo.

**Se tiver gretas na pele associadas a inchaço ou a derrame de fluido no local da injeção:**

- ▶ **Pare as injeções de Extavia** e fale com o seu médico.
- ▶ **Se tiver apenas um local de injeção dorido (lesão) e a lesão dos tecidos (necrose) não for muito extensa, pode continuar a utilizar Extavia.**
- ▶ **Se tiver mais do que um local de injeção dorido (lesões múltiplas)** deve parar de utilizar Extavia até a sua pele cicatrizar.

**O seu médico verificará regularmente o modo como se auto-injecta**, especialmente se tiver tido reações no local de injeção.

### **Crianças e adolescentes**

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças ou adolescentes.

No entanto, existem alguns dados disponíveis em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade que sugerem que o perfil de segurança de Extavia nesta faixa etária é igual ao dos adultos. O Extavia não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade uma vez que não existe informação disponível para esta faixa etária.

### **Outros medicamentos e Extavia**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não foram realizados estudos de interação formais para verificar se Extavia afeta outros medicamentos ou se é afetado por eles.

Não se recomenda a utilização de Extavia com outros medicamentos que modificam a resposta do sistema imunitário, exceto com medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides ou com a hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Extavia deve ser utilizado com precaução com:

- **medicamentos que necessitam de um determinado sistema enzimático do fígado** (conhecido por sistema do citocromo P450) para serem removidos do organismo, por exemplo, medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (como a fenitoína).
- **medicamentos que afetam a produção das células sanguíneas.**

### **Extavia com alimentos e bebidas**

Como Extavia é injetado sob a pele, considera-se que os alimentos ou bebidas que consome não têm qualquer efeito sobre Extavia.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não são esperados efeitos prejudiciais para o recém-nascido/lactente amamentado. Extavia pode ser usado durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Extavia pode causar efeitos secundários ao nível do sistema nervoso central (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”). Se for especialmente suscetível, este medicamento pode influenciar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

### **Extavia contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Extavia**

O tratamento com Extavia deve ser iniciado sob a vigilância de um médico experiente no tratamento da esclerose múltipla.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**A dose recomendada é em dias alternados** (dia sim, dia não), 1,0 ml da solução preparada de Extavia (ver Anexo “Procedimento de auto-injeção” na segunda parte deste folheto informativo), injetada sob a pele (via subcutânea). Esta dose equivale a 250 microgramas (8,0 milhões de UI) de interferão beta-1b.

**Em geral, o tratamento deve ser iniciado com uma dose baixa de 0,25 ml** (62,5 microgramas). As suas doses serão depois aumentadas gradualmente até à dose final de 1,0 ml (250 microgramas). A dose deve ser aumentada em cada quarta injeção em quatro passos (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). O seu médico pode decidir consigo uma alteração dos intervalos de tempo para efetuar o aumento da dose, dependendo dos efeitos secundários que possa sentir no início do tratamento.

### **Preparação da injeção**

**Antes da injeção, a solução de Extavia tem de ser preparada** utilizando um frasco para injetáveis com Extavia em pó e 1,2 ml de líquido da seringa pré-cheia com solvente. Este processo pode ser realizado pelo seu médico ou enfermeiro ou por si próprio, depois de ter recebido instruções e treino cuidadosos.

No Anexo que se encontra no fim deste folheto informativo, são-lhe fornecidas **instruções detalhadas sobre a auto-injeção de Extavia sob a pele**. Estas instruções também explicam como deve preparar a solução injetável de Extavia.

**O local da injeção tem que ser mudado regularmente**. Ver secção 2 “Advertências e precauções” e siga as instruções em “Alternância dos locais de injeção” no anexo deste folheto informativo.

### **Duração do tratamento**

Até ao momento, não se sabe quanto tempo deve durar o tratamento com Extavia. **O seu médico decidirá consigo qual deverá ser a duração do tratamento**.

### **Se utilizar mais Extavia do que deveria**

A administração de doses muito superiores à dose de Extavia recomendada para o tratamento da esclerose múltipla não originou situações de perigo de vida.

► **Informe o seu médico** se injetar uma dose excessiva de Extavia ou com demasiada frequência.



### **Caso se tenha esquecido de utilizar Extavia**

No caso de se ter esquecido de administrar uma injeção na altura correta, faça-o logo que se lembrar e depois administre a seguinte 48 horas mais tarde.

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

### **Se parar de utilizar Extavia**

Fale com o seu médico se parar ou quiser parar o tratamento. De acordo com o que se sabe, parar o tratamento com Extavia não causa sintomas agudos de privação.

- ▶ Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Extavia pode causar efeitos secundários graves. Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **▶ Informe imediatamente o seu médico e pare de tomar Extavia:**

- se tiver sintomas como comichão em todo o corpo, inchaço da face e/ou da língua ou falta de ar súbita.
- se se sentir visivelmente mais triste ou desesperado do que antes do tratamento com Extavia ou se desenvolver pensamentos suicidas.
- se detetar nódos negros anormais, uma hemorragia excessiva depois de um ferimento ou se lhe parece que está a ter muitas infeções.
- se tiver perda de apetite, cansaço, sensação de enjoo (náuseas), vómitos repetidos e, especialmente, se tiver comichão generalizada, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos ou lhe aparecem nódos negros com facilidade.
- se tiver sintomas como batimento cardíaco irregular, inchaço dos tornozelos ou pernas ou falta de ar.
- se tiver uma dor no abdómen que irradia para as costas e/ou enjoos ou tiver febre.

► **Informe imediatamente o seu médico:**

- se tiver alguns destes sintomas: urina com espuma, cansaço, inchaço, particularmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso, pois podem ser sinais de um possível problema renal.

No início do tratamento os efeitos indesejáveis são frequentes mas, de um modo geral, diminuem com a continuação do tratamento.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são:

- **Sintomas do tipo gripal** como febre, arrepios, dores nas articulações, mal-estar, transpiração, dor de cabeça ou dores musculares. Estes sintomas podem ser diminuídos tomando paracetamol ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno.
- **Reações no local de injeção.** Os sintomas podem ser vermelhidão, inchaço, descoloração da pele, inflamação, infecção, dor, hipersensibilidade, lesão dos tecidos (necrose). Ver “Advertências e precauções” na secção 2 para mais informações e sobre o que fazer se tiver uma reação no local de injeção. Estas podem ser diminuídas utilizando um dispositivo autoinjeter e alternando os locais da injeção. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para mais informações.

Para diminuir o risco de efeitos indesejáveis no início do tratamento, o seu médico iniciará o tratamento com uma dose baixa de Extavia que aumentará gradualmente (ver secção 3 “Como utilizar Extavia”).

**A listagem de efeitos indesejáveis que se segue baseia-se em relatórios de ensaios clínicos com Extavia e nos efeitos indesejáveis notificados com o medicamento comercializado.**

► **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- diminuição do número dos glóbulos brancos,
- dor de cabeça,
- distúrbio do sono (insónia),
- dor abdominal,
- uma enzima hepática específica (alanina aminotransferase ou ALT) pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue),
- erupção na pele,
- perturbação cutânea,
- dor nos músculos (mialgia),
- rigidez muscular (hipertonia),
- dor nas articulações (artralgia),
- urgência urinária,
- reações no local de injeção (incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor, infecção, reações alérgicas (hipersensibilidade)),
- sintomas do tipo gripal, dor, febre, arrepios, acumulação de líquido nos braços ou pernas (edema periférico), ausência/perda de força (astenia).

► **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- gânglios linfáticos inchados (linfadenopatia),
- o número de glóbulos vermelhos no sangue pode diminuir (anemia),
- distúrbio no funcionamento da glândula da tiroide (produção diminuída de hormonas) (hipotireoidismo),
- aumento ou perda de peso,
- confusão,
- batimento cardíaco anormalmente rápido (taquicardia),
- tensão arterial aumentada (hipertensão),
- uma enzima hepática específica (aspartato aminotransferase ou AST) pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue),
- falta de ar (dispneia),
- um pigmento amarelo avermelhado (bilirrubina), que é produzido pelo fígado, pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue),
- manchas na pele e membranas mucosas inchadas e geralmente com comichão (urticária),
- comichão (prurido),
- queda de cabelo (alopecia),
- perturbações menstruais (menorragia),
- sangramento uterino intenso (metrorragia), especialmente entre os períodos menstruais,
- impotência,
- rutura da pele e lesão dos tecidos (necrose) no local da injeção (ver secção 2 “Advertências e precauções”),
- dor no peito,
- mal-estar.

► **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- o número de plaquetas (que ajudam o sangue a coagular) pode diminuir (trombocitopenia),
- pode aumentar um determinado tipo de gorduras do sangue (triglicéridos), ver secção 2 “Advertências e precauções” (revela-se nas análises ao sangue),
- tentativa de suicídio,
- alterações do humor,
- convulsões,
- os níveis sanguíneos de uma enzima específica do fígado (gama GT) podem aumentar (revela-se nas análises ao sangue),
- inflamação do fígado (hepatite),
- descoloração da pele,
- problemas nos rins, incluindo cicatrizes (glomeruloesclerose) que podem reduzir a função renal.

► **Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):**

- coágulos sanguíneos nos pequenos vasos sanguíneos que podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir aumento de hematomas, sangramento, febre, fraqueza extrema, tonturas ou atordoamento. O seu médico pode encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins,
- reações alérgicas graves (anafiláticas),
- distúrbio no funcionamento da glândula da tiroide (perturbações da tiroide), produção aumentada de hormonas (hipertireoidismo),
- perda intensa de apetite levando à perda de peso (anorexia),
- doença do músculo cardíaco (cardiomiopatia),
- falta de ar súbita (brôncoespasmo),
- inflamação do pâncreas (pancreatite), ver secção 2 “Advertências e precauções”,
- o fígado não funciona adequadamente (lesão hepática incluindo hepatite, insuficiência hepática).

► **Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- degradação dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica),
- podem desenvolver-se problemas com os seus pequenos vasos sanguíneos (capilares) durante o tratamento com medicamentos como o Extavia (síndrome de derrame capilar sistémico),
- depressão, ansiedade,
- tonturas,
- batimento ou pulsação irregular e rápida do coração (palpitação),
- vermelhidão e/ou rubor facial devido ao alargamento dos vasos sanguíneos (vasodilatação),
- estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões (hipertensão arterial pulmonar). A hipertensão arterial pulmonar tem sido observada em diversos pontos temporais durante o tratamento, incluindo vários anos após o início do tratamento com Extavia,
- náuseas,
- vómitos,
- diarreia,
- erupção na pele, vermelhidão da pele na face, dores nas articulações, febre, fraqueza e outros causados pelo medicamento (lúpus eritematoso induzido por fármacos),
- distúrbio menstrual,
- sudorese.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Extavia**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Depois de preparar a solução, deve utilizá-la imediatamente. Contudo, se não for possível fazê-lo, esta poderá ser utilizada por um período de 3 horas se conservada a 2°C - 8°C (no frigorífico).

Não utilize este medicamento se verificar partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Extavia

- A substância ativa é o interferão beta-1b. Cada frasco para injetáveis contém 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b por frasco para injetáveis. Após a reconstituição, cada mililitro contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b.
- Os outros componentes são
  - no pó: manitol e albumina humana.
  - no solvente: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

A tampa da seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Portanto, a tampa pode conter látex de borracha natural.

### Qual o aspeto de Extavia e conteúdo da embalagem

Extavia é um pó e solvente para solução injetável.

O pó é de cor branca a esbranquiçada.

O pó de Extavia é fornecido num frasco para injetáveis de 3 mililitros.

O solvente é uma solução incolor/límpida.

O solvente de Extavia é fornecido numa seringa pré-cheia de 2,25 ml e contém 1,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 5,4 mg/ml (0,54% p/v).

Extavia é apresentado em tamanhos de embalagens de:

- 5 frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 5 seringas pré-cheias contendo solvente.
- 14 frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 14 seringas pré-cheias contendo solvente.
- 15 frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 15 seringas pré-cheias contendo solvente.
- 14 frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 15 seringas pré-cheias contendo solvente.
  
- Embalagem múltipla de 3 meses contendo 42 (3x14) frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 42 (3x14) seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem múltipla de 3 meses contendo 45 (3x15) frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 45 (3x15) seringas pré-cheias com solvente.
- Embalagem múltipla de 3 meses contendo 42 (3x14) frascos para injetáveis de interferão beta-1b e 45 (3x15) seringas pré-cheias com solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **Anexo: PROCEDIMENTO DE AUTO-INJEÇÃO**

As instruções e imagens seguintes destinam-se a explicar como se deve preparar Extavia para injeção e como o deve injetar em si próprio. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico ou enfermeiro ajudá-lo-ão a aprender o processo de autoadministração. Não tente injetar-se a si próprio até ter a certeza de que compreendeu como preparar a injeção e administrá-la a si próprio.

### **PARTE I: INSTRUÇÕES PASSO A PASSO**

As instruções incluem os seguintes passos principais:

- A) Conselhos gerais**
- B) Prepare-se para a sua injeção**
- C) Reconstituição e preparação da solução injetável, passo a passo**
- D) Administração da solução injetável manualmente (para administrar uma injeção com o autoinjeter ExtaviPro 30G), veja as instruções de utilização disponibilizadas com o autoinjeter)**

#### **A) Conselhos gerais**

- **Tenha um bom começo!**

Verá que dentro de algumas semanas o seu tratamento passará a ser uma parte natural da sua rotina. Ao começar, pode considerar úteis as seguintes sugestões:

- Prepare um local de armazenamento permanente num sítio apropriado fora da vista e do alcance das crianças, de modo que o seu Extavia e o restante material sejam sempre fáceis de encontrar. Para pormenores sobre as condições de conservação, consulte a secção 5 do folheto informativo “Como conservar Extavia”.
  - Tente administrar a si próprio a sua injeção na mesma altura do dia. Deste modo será mais fácil lembrar-se e planear uma altura do dia em que não será interrompido. Consulte a secção 3 do folheto informativo “Como utilizar Extavia”, para obter mais informações sobre como utilizar Extavia.
  - Prepare cada dose apenas quando estiver pronto para a injeção. Após a mistura de Extavia, deve administrar a injeção imediatamente (se este medicamento não for utilizado imediatamente, ver secção 5 do folheto informativo “Como conservar Extavia”).
- **Sugestões importantes a ter em mente**
  - Seja consistente – utilize este medicamento de acordo com o descrito na secção 3 do folheto informativo “Como utilizar Extavia”. Verifique sempre a sua dosagem.
  - Mantenha as suas seringas e o recipiente para eliminação de seringas fora da vista e do alcance das crianças; se possível, feche este material longe.
  - Nunca reutilize seringas nem agulhas.
  - Utilize sempre uma técnica estéril (asséptica) conforme o aqui descrito.
  - Coloque sempre as seringas utilizadas no recipiente para eliminação adequado.



## **B) Prepare-se para a sua injeção**

### **• Escolha de um local de injeção**

Antes de preparar a sua injeção, escolha qual o local de injeção que vai utilizar. Deve injetar este medicamento na camada de gordura entre a pele e o músculo (isto é, subcutaneamente a cerca de 8 mm a 12 mm sob a pele). Os melhores locais para administração de injeções são aqueles em que a pele está relaxada e macia e que estejam afastados de articulações, nervos e ossos, como, por exemplo o abdómen, o braço, a coxa ou as nádegas.

### **Importante:**

A tampa da seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Portanto, a tampa pode conter látex de borracha natural. Se é alérgico ao látex, fale com o seu médico antes de utilizar Extavia.

Nunca use uma zona onde sinta nódulos, inchaços, caroços firmes, dor ou uma zona da pele que esteja descolorada, com concavidades, crostas ou fissuras. Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre estas ou quaisquer outras situações anormais que possa detetar.

O local de injeção deve ser alternado em cada injeção. Se algumas áreas forem demasiado difíceis de alcançar, pode necessitar que um membro da família ou um amigo o ajude com as injeções. Siga a sequência descrita no esquema no fim do Anexo (ver Parte II “Alternância dos locais de injeção”) e voltará ao seu primeiro local de injeção após 8 injeções (16 dias). Isto dará a cada local de injeção a possibilidade de recuperar totalmente antes de voltar a receber uma injeção.

Consulte o esquema de rotação no final deste Anexo para saber como escolher um local para a injeção. Está igualmente incluído um exemplo de um registo de medicação (ver Anexo Parte III). Este dar-lhe-á uma ideia de como controlar os seus locais de injeção e as respetivas datas.

### **• Medicamento**

Vai necessitar do medicamento:

- 1 frasco para injetáveis de Extavia (com pó para solução injetável)
- 1 seringa pré-cheia de solvente para Extavia (solução de cloreto de sódio)

Para reconstituir e injetar o seu medicamento vai necessitar de utilizar um kit de aplicação ExtaviPro 30G (fornecido separadamente do seu medicamento), que contém os seguintes componentes e instruções sobre como utilizá-los:

- Adaptadores de frasco para injetáveis para utilizar na reconstituição do seu medicamento
- Agulhas de calibre 30 para injetar o seu medicamento
- Toalhetes com álcool

Necessitará também de um recipiente adequado para eliminação de seringas e agulhas usadas.

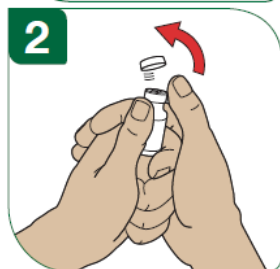
As agulhas de calibre 30 fornecidas com o kit de aplicação para a administração deste medicamento podem ser usadas quer para injeção manual **OU** com um autoinjeter ExtaviPro 30G.

Para a desinfeção da pele utilize um desinfetante apropriado recomendado pelo seu farmacêutico.

### C) Reconstituição e preparação da solução injetável, passo a passo



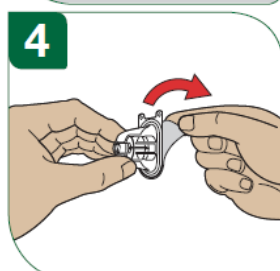
1 - Lave muito bem as mãos com água e sabão antes de iniciar o procedimento.



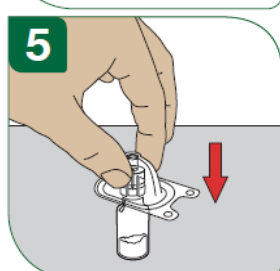
2 - Retire a tampa do frasco para injetáveis de Extavia. É melhor usar o polegar em vez da sua unha, porque pode parti-la. Coloque o frasco para injetáveis sobre a mesa.



3 - Limpe o topo do frasco para injetáveis com um toalhete com álcool, movendo-o apenas numa direção e deixe-o sobre o topo do frasco.



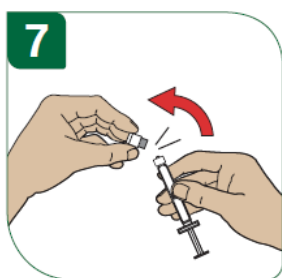
4 - Puxe e retire a cobertura da embalagem do adaptador de frasco para injetáveis. **Não retire o adaptador de frasco para injetáveis da sua embalagem.**



5 - Retire o toalhete do topo do frasco para injetáveis. Utilize a própria embalagem para segurar no adaptador de frasco para injetáveis. Adapte-o ao frasco para injetáveis pressionando até que o adaptador de frasco para injetáveis encaixe em torno do topo do frasco para injetáveis.

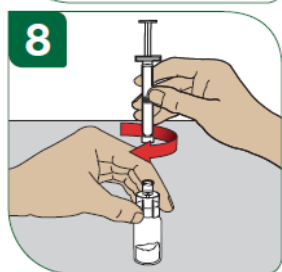


6 - Segurando as abas firmemente, retire e elimine a embalagem, assegurando-se que o adaptador de frasco para injetáveis se mantém encaixado no frasco para injetáveis.



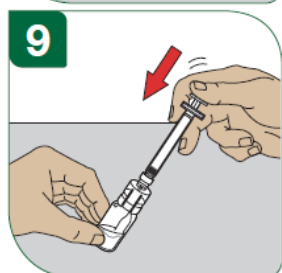
7 - Retire a seringa pré-cheia com solvente da embalagem. Abra, partindo, e elimine a ponta da seringa pré-cheia.

**Nota:** Tenha cuidado para não tocar na extremidade exposta da seringa. Não prima o êmbolo.



8 - Segurando no frasco para injetáveis e no adaptador firmemente, enrosque a seringa completamente no frasco para injetáveis.

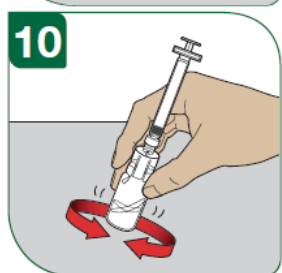
Isto forma o conjunto seringa-frasco para injetáveis.



9 - Segure o conjunto seringa-frasco para injetáveis inclinando-o ligeiramente. Prima lentamente o êmbolo para que o líquido corra ao longo do interior do frasco para injetáveis.

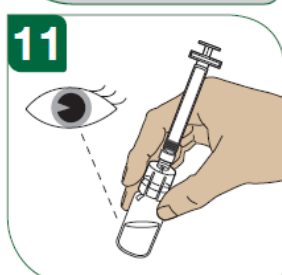
Transfira **todo** o solvente para o frasco para injetáveis.

**Nota:** Não agite o frasco para injetáveis pois isso pode causar a formação excessiva de espuma.



10 - Segure no frasco com o polegar, e os dedos. Rode cuidadosamente o conjunto seringa-frasco para injetáveis até que o pó esteja completamente dissolvido.

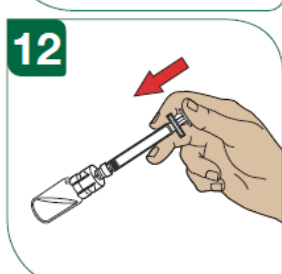
**Nota:** Não agite o frasco para injetáveis.



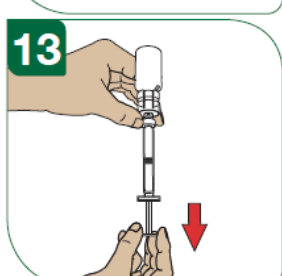
11 - Examine cuidadosamente a solução. Esta deve estar límpida e sem partículas.

**Nota:** Se a solução estiver descolorada ou contiver partículas, elimine-a e recomece com uma nova seringa e frasco para injetáveis retirados da embalagem.

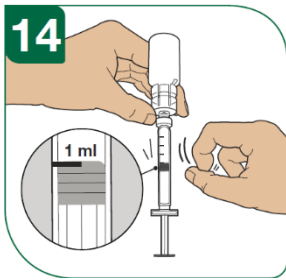
No caso de presença de espuma excessiva – o que pode acontecer se o frasco for agitado ou rodado muito energicamente - deixe o frasco repousar até que a espuma se dissipe.



12 - Assegure-se que o êmbolo se mantém completamente pressionado antes de iniciar o passo seguinte, pois pode ter-se deslocado.

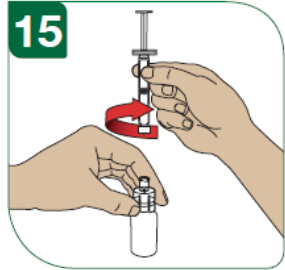


13 - Vire o conjunto seringa-frasco para injetáveis de modo a que o frasco para injetáveis fique no topo. Puxe lenta e completamente o êmbolo para aspirar toda a solução para a seringa.



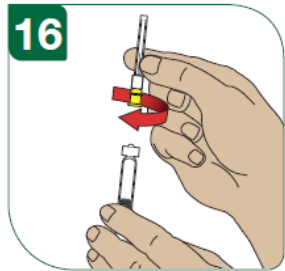
14 - Remova quaisquer bolhas de ar em excesso batendo suavemente na seringa. Prima o êmbolo até à marcação de **1 ml**, ou até ao volume prescrito pelo seu médico.

**Nota:** Pode ser necessário ajustar a posição do êmbolo para a frente e para trás algumas vezes para se assegurar que as bolhas de ar em excesso desapareceram e que existe 1 ml de solução na seringa.



15 - Desenrosque a seringa, deixando o adaptador de frasco para injetáveis no frasco para injetáveis.

Elimine o frasco para injetáveis e a solução remanescente não utilizada para o recipiente de eliminação.



16 - Tire a agulha do seu invólucro e enrosque-a com firmeza na ponta da seringa.



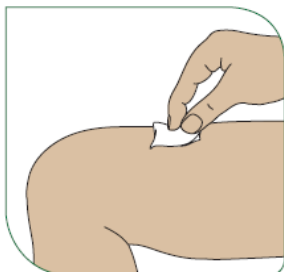
17 - Mantenha a tampa da seringa colocada. Está agora pronto para administrar manualmente a injeção ou para utilizar o autoinjeter ExtaviPro 30G para a administração de Extavia.

### **Conservação após reconstituição**

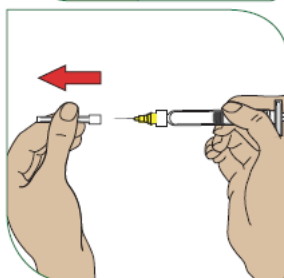
Se, por qualquer motivo, não for possível injetar o Extavia imediatamente, pode conservar a solução reconstituída na seringa num frigorífico durante 3 horas antes de a utilizar. Não congele a solução e não espere mais de 3 horas para a administrar. **Se passarem mais de 3 horas, elimine o medicamento e prepare uma nova injeção.** Quando for utilizar a solução, aqueça-a segurando a seringa ou frasco para injetáveis entre as mãos antes de a injetar para evitar dores.

**D) Administração da injeção manualmente (para administrar uma injeção com o ExtaviPro 30G autoinjeter, veja as instruções de utilização disponibilizadas com o autoinjeter)**

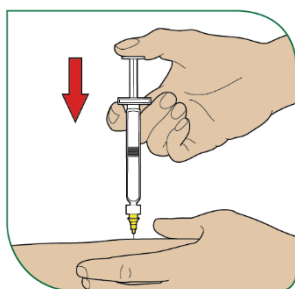
1 - Escolha um local para a injeção (ver a secção “Escolha de um local de injeção” e os diagramas no final deste folheto) e anote este local no seu registo de medicação.



2 - Utilize um toalhete embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar ao ar. Elimine o toalhete.



3 - Destape a agulha, puxando a tampa sem rodar.



4 – Se possível, aperte suavemente a pele em redor do local desinfetado (de modo a elevá-la ligeiramente).

5 - Segurando na seringa como se fosse um lápis ou um dardo, introduza a agulha na pele num ângulo de 90°, com um movimento rápido e firme.

6 - Injete o medicamento (premindo o êmbolo lenta e continuamente, completamente, até a seringa ficar vazia).

7 - Elimine a seringa no recipiente para eliminação.

## PARTE II: ALTERNÂNCIA DOS LOCAIS DE INJEÇÃO

Tem de escolher um novo local para cada injeção para permitir que o local recupere e para ajudar a prevenir infeções. Os conselhos sobre as melhores zonas a escolher são dados na primeira parte deste Anexo. É aconselhável saber qual o local onde planeia administrar a injeção antes de preparar a sua seringa. O esquema indicado no diagrama que se segue ajudá-lo-á a alternar adequadamente os locais. Por exemplo, se administrar a primeira injeção no lado direito do abdómen, escolha, para a segunda injeção, o lado esquerdo. Depois passe para a coxa direita para a terceira injeção, continuando através do diagrama até ter usado todas as zonas adequadas do corpo. Mantenha um registo do local e da data da última injeção dada. A melhor maneira de o fazer é anotar esta informação na ficha de registo de medicação inclusa.

Seguindo este esquema chegará novamente ao primeiro local de injeção (p.ex.: o lado direito do abdómen) após 8 injeções (16 dias). A isto chama-se um Ciclo de Rotação. No nosso esquema de exemplificação, cada zona é novamente dividida em 6 locais de injeção (que no total perfazem 48 locais de injeção), parte esquerda e direita; superior, média e inferior de cada zona. Se voltar a uma zona após um ciclo de rotação, escolha o local de injeção mais distante dentro desta zona. Se uma zona ficar dorida, fale com o seu médico ou enfermeiro sobre a escolha de outros locais de injeção.

### Esquema de rotação

Para o ajudar a alternar devidamente os locais de injeção, recomendamos que mantenha um registo da data e do local da injeção. Pode utilizar o seguinte esquema de rotação.

Efetue cada ciclo de rotação em sequência. Cada ciclo é constituído por 8 injeções (16 dias), que são administradas por ordem da zona 1 até à zona 8. Seguindo esta sequência, dará a cada zona a possibilidade de recuperar antes de receber nova injeção.

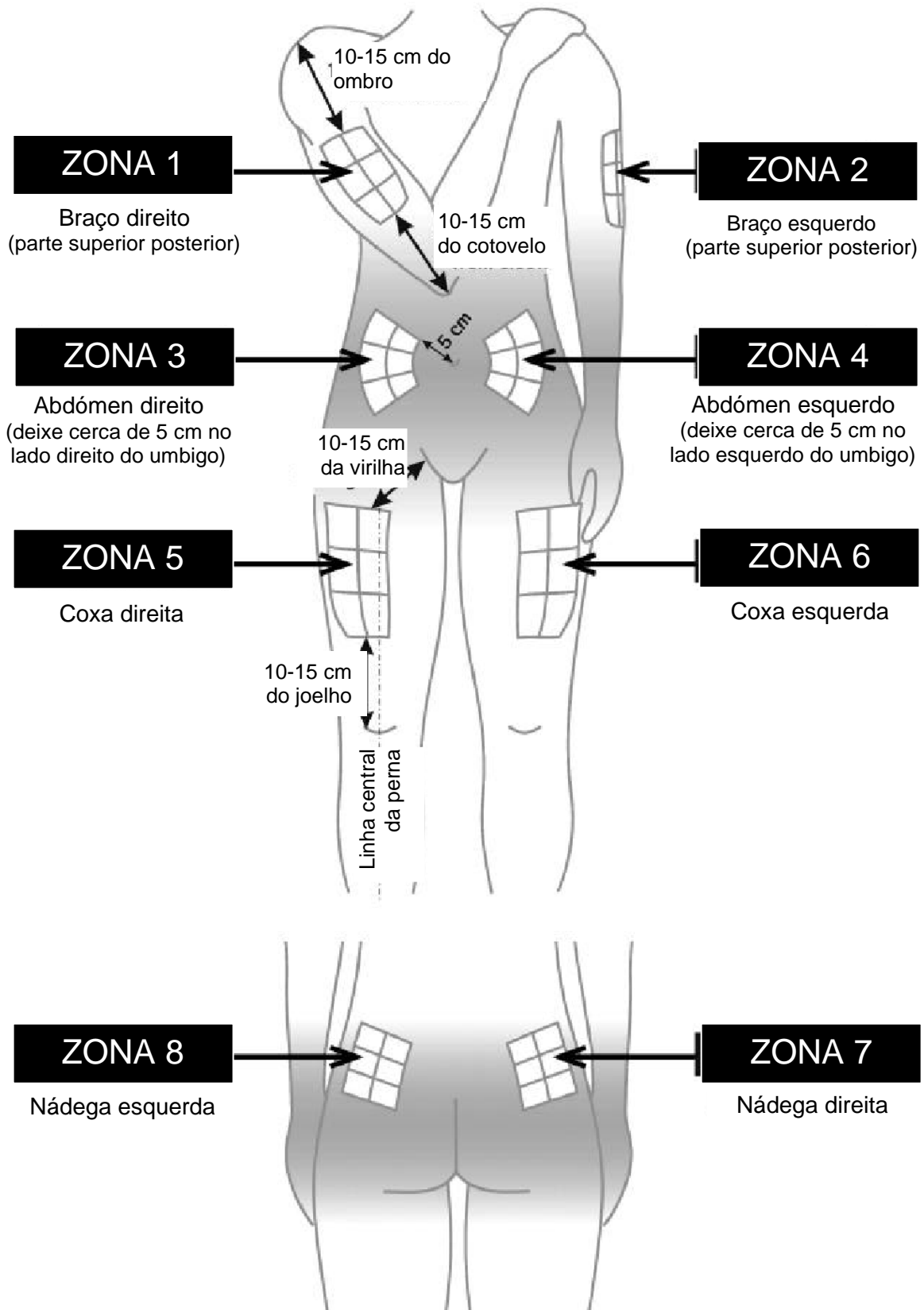
<b>Ciclo de rotação 1:</b>	Parte superior esquerda de cada zona
<b>Ciclo de rotação 2:</b>	Parte inferior direita de cada zona
<b>Ciclo de rotação 3:</b>	Parte média esquerda de cada zona
<b>Ciclo de rotação 4:</b>	Parte superior direita de cada zona
<b>Ciclo de rotação 5:</b>	Parte inferior esquerda de cada zona
<b>Ciclo de rotação 6:</b>	Parte média direita de cada zona

### **PARTE III: Registo de medicação de EXTAVIA**

#### **Instruções para controlar os seus locais de injeção e respetivas datas**

- Comece pela sua primeira injeção (ou a sua última injeção, caso não seja um novo utilizador de Extavia).
- Escolha um local de injeção. Se já estiver a utilizar Extavia, comece pela área que não foi usada durante o último ciclo de rotação (isto é, nos últimos 16 dias).
- Após a injeção, registe o local utilizado e a respetiva data na tabela do seu registo de medicações (consulte o exemplo: Controlo dos locais de injeção e respetivas datas).

## ESQUEMA DE ROTAÇÃO:





**EXEMPLO DE UM REGISTO DE MEDICAÇÃO:**

**Controlo dos locais de injeção e respetivas datas**

**Braço direito**

04/12	
	20/12

**Braço esquerdo**

06/12	

**Abdómen direito**

08/12	

**Abdómen esquerdo**

10/12	

**Coxa direita**

12/12	

**Coxa esquerda**

14/12	

**Nádega esquerda**

18/12	

**Nádega direita**

16/12	

10-15 cm do ombro

10-15 cm do cotovelo

5 cm

10-15 cm da virilha

10-15 cm do joelho

Linha central da perna