

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Extavia 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extavia conține interferon beta-1b recombinant 300 micrograme (9,6 milioane UI) pe flacon*.

După reconstituire, fiecare ml conține interferon beta-1b recombinant 250 micrograme (8,0 milioane UI).

* produs prin inginerie genetică din tulpini de *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere - de culoare albă până la aproape albă.

Solvent - soluție limpede/incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Extavia este indicat în tratamentul:

- Pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă acesta este suficient de sever pentru a justifica tratamentul cu corticosteroizi pe cale intravenoasă, dacă au fost excluse diagnostice alternative și dacă se apreciază că prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple clinic evidente (vezi pct. 5.1).
- Pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă și cu două sau mai multe recurențe în ultimii doi ani.
- Pacienților cu scleroză multiplă secundar progresivă cu boală activă, manifestată prin recurențe.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Extavia trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei boli.

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Doza de Extavia recomandată este de 250 micrograme (8,0 milioane UI), conținută în 1 ml de soluție reconstituită (vezi pct. 6.6), administrată subcutanat o dată la două zile.

În general, se recomandă ajustarea dozei la începutul tratamentului.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu doza de 62,5 micrograme (0,25 ml), administrată subcutanat, o dată la două zile și să crească apoi lent până la doza de 250 de micrograme (1,0 ml) o dată la două zile (vezi Tabelul A). Perioada de ajustare a dozei poate fi modificată, în cazul apariției oricăror reacții adverse semnificative. Pentru obținerea eficacității corespunzătoare, trebuie atinsă doza de 250 micrograme (1,0 ml) o dată la două zile.

Tabel A Schema de ajustare a dozei*

Zi de tratament	Doză	Volum
1, 3, 5	62,5 micrograme	0,25 ml
7, 9, 11	125 micrograme	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 micrograme	0,75 ml
≥19	250 micrograme	1,0 ml

* Perioada de ajustare a dozei poate fi modificată în cazul apariției oricăror reacții adverse semnificative.

Doza optimă nu a fost stabilită definitiv.

În prezent, nu se cunoaște care trebuie să fie durata tratamentului. Există date de monitorizare din studii clinice controlate de la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă pe o durată de până la 5 ani, iar de la pacienți cu scleroză multiplă secundar progresivă pe o durată de până la 3 ani. În cazul scleroză multiplă recurent remisivă, s-a demonstrat eficacitatea terapiei pentru primii doi ani. Datele disponibile pentru cei trei ani suplimentari sunt concordante cu eficacitate menținută a tratamentului cu Extavia pe întreaga perioadă de timp.

La pacienții cu un eveniment clinic unic, sugestiv pentru scleroză multiplă, s-a demonstrat eficacitatea pe o perioadă de trei ani.

Tratamentul nu este recomandat pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă care au prezentat mai puțin de 2 recurențe în ultimii 2 ani sau pacienților cu scleroză multiplă secundar progresivă care nu au prezentat semne de boală activă în ultimii 2 ani.

Dacă pacientul nu răspunde la tratament, de exemplu dacă se înregistrează o progresie constantă a rezultatelor pe Scala Extinsă de măsurare a Gradului de Dizabilitate (EDSS) timp de 6 luni sau dacă, în pofida terapiei cu Extavia, este necesar tratamentul cu cel puțin 3 cure de hormon adrenocorticotrop (ACTH) sau corticosteroizi pe parcursul unei perioade de un an, tratamentul cu Extavia trebuie oprit.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice specifice sau studii farmacocinetice la copii și adolescenți. Cu toate acestea, datele limitate publicate sugerează că profilul de siguranță la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat Extavia 8,0 milioane UI, pe cale subcutanată, o dată la două zile, este similar celui observat la adulți. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Extavia la copii cu vârsta sub 12 ani și, în consecință, Extavia nu trebuie utilizat la această populație.

Mod de administrare

Soluția reconstituită va fi injectată subcutanat, o dată la două zile.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant, albumină umană sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu depresie curentă severă și sau ideeație suicidară (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Pacienți cu afecțiuni hepatice decompensate (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Tulburări ale sistemului imunitar

Administrarea citokinelor la pacienții cu gamapati monoclonală preexistentă a fost asociată cu apariția sindromului de hiperpermeabilitate capilară sistemică cu simptome similare șocului și cu evoluție fatală.

Tulburări gastrointestinale

În cazul utilizării Extavia a fost observată apariția pancreatitei, deseori asociată cu hipertrigliceridemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Extavia trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări depresive în antecedente sau curente, mai ales la cei cu antecedente de ideeație suicidală (vezi pct. 4.3). Se cunoaște faptul că depresia și ideeația suicidală apar mai frecvent în rândul pacienților cu scleroză multiplă și în asociere cu utilizarea interferonului. Pacienții tratați cu Extavia trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului curant orice simptom de depresie și/sau de ideeație suicidală. Pacienții care prezintă depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Extavia și tratați corespunzător. Trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu Extavia (vezi și pct. 4.3 și 4.8).

Extavia trebuie administrat cu precauție la pacienții cu un istoric de convulsii, la pacienții tratați cu antiepileptice și, în special, la pacienții cu epilepsie care nu este bine controlată cu medicația antiepileptică (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Acest medicament conține albumină umană și, de aceea, există riscul potențial de transmitere a bolilor virale. Nu poate fi exclus riscul de transmitere a bolii Creutzfeld-Jacob (BCJ).

Analize de laborator

Se recomandă efectuarea periodică de teste ale funcției tiroidei la pacienții cu antecedente de disfuncție tiroidiană sau dacă este indicat clinic.

Pe lângă analizele de laborator necesare în mod normal pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, se recomandă efectuarea unei hemograme complete și a formulei leucocitare, numărului de trombocite și analizelor biochimice sanguine, inclusiv teste ale funcției hepatice (de exemplu transaminaza serică aspartat-aminotransferaza glutamil oxaloacetică (SGOT), transaminaza serică alanin-aminotransferaza glutamil piruvică (SGPT) și gama-glutamiltransferaza), înainte de începerea terapiei cu Extavia și la intervale regulate după inițierea terapiei, iar apoi periodic în absența simptomelor clinice.

Pacienții cu anemie, trombocitopenie sau leucopenie (singure sau în asociere) este posibil să necesite o monitorizare mai intensă a hemogramei complete, cu formulă leucocitară și numărul de trombocite. Pacienții la care apare neutropenie trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția febrei sau infecțiilor. Au existat raportări de trombocitopenie, cu scădere marcată a numărului de trombocite.

Tulburări hepato-biliare

Creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice de transaminaze, în majoritatea cazurilor ușoare și tranzitorii, au apărut foarte frecvent la pacienții tratați cu Extavia în timpul studiilor clinice. Ca și în cazul altor beta interferoni, la pacienții tratați cu Extavia, au fost raportate cazuri de leziuni hepatice severe, inclusiv insuficiență hepatică. Cele mai grave evenimente s-au produs la pacienții expuși la alte medicamente sau substanțe cunoscute ca asociindu-se cu hepatotoxicitate sau în prezența altor comorbidități (de exemplu neoplasme metastazante, infecții severe și sepsis, abuz de alcool).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de leziune hepatică. Apariția creșterilor concentrațiilor serice de transaminaze trebuie să ducă la monitorizare și investigare atentă. Întreruperea administrării Extavia trebuie luată în considerare în cazul creșterii semnificative a concentrațiilor sau dacă acestea se asociază cu simptome clinice cum ar fi icterul. În absența semnelor clinice de afectare hepatică și după normalizarea concentrațiilor enzimelor hepatice, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului, cu monitorizarea corespunzătoare a funcției hepatice.

Microangiopatia trombotică (MAT) și anemie hemolitică (AH)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea valorii serice a lactat dehidrogenazei (LDH) din cauza hemolizei și prezența schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a numărului trombocitelor, valorii serice a LDH, frotiurilor de sânge și funcției renale. Suplimentar, au fost raportate cazuri de AH care nu au fost asociate cu MAT, inclusiv AH imună, la administrarea produselor cu interferon beta. Au fost raportate cazuri cu potențial fatal și fatale. Cazurile de MAT și/sau AH au fost raportate la diverse momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon beta. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT și/sau AH și se suspectează o relație cauzală cu Extavia, este necesară instituirea promptă a tratamentului (în cazul MAT, luând în considerare efectuarea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Extavia.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Este necesară precauție și monitorizare atentă în cazul administrării de beta interferon la pacienții cu insuficiență renală severă.

Sindrom nefrotic

În timpul tratamentului cu medicamente care conțin interferon-beta au fost raportate cazuri de sindrom nefrotic în contextul a diverse nefropatii preexistente, inclusiv glomeruloscleroză segmentală focală cu colaps (GSFC), boală cu leziuni minime (BLM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (MGP). Evenimentele au fost raportate la diverse momente în timp pe durata tratamentului și pot apărea după câțiva ani de tratament cu interferon beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoce, de exemplu, edem, proteinurie și funcție renală afectată, mai ales la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesară tratarea promptă a sindromului nefrotic și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Extavia.

Tulburări cardiace

Extavia trebuie de asemenea utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente semnificative, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană sau aritmii, trebuie monitorizați pentru agravarea afecțiunii lor cardiace, mai ales la inițierea tratamentului cu Extavia.

În timp ce Extavia nu are nici un efect toxic cardiac direct cunoscut, simptomele sindromului pseudogripal asociat cu beta interferonii pot constitui factori de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente semnificative. În perioada de după punerea pe piață s-au primit foarte rar raportări ale agravării temporare a statusului cardiac, la începutul tratamentului cu Extavia, la pacienții cu boli cardiace preexistente semnificative.

Au fost raportate cazuri de cardiomiopatie: În cazul apariției acesteia și dacă se suspectează o legătură cu administrarea Extavia, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apare reacții de hipersensibilitate grave (reacții acute, severe cum ar fi bronhospasmul, reacțiile anafilactice și urticaria). Dacă reacțiile sunt severe, trebuie întreruptă administrarea Extavia și trebuie instituite procedurile medicale corespunzătoare.

Reacții la nivelul locului de administrare

Au fost raportate reacții la locul injectării, inclusiv infecție la nivelul locului de administrare și necroză la nivelul locului de administrare, la pacienții care utilizează Extavia (vezi pct. 4.8). Necroza la locul injectării poate fi extensivă și poate interesa fasciile musculare precum și țesutul adipos și, de aceea, poate duce la formarea de cicatrice. Ocazional, este necesară debridarea și, mai puțin frecvent, grefa cutanată, iar vindecarea poate dura până la 6 luni.

Dacă pacientul prezintă soluții de continuitate la nivelul pielii, care pot fi asociate cu edem sau scurgeri de la nivelul locului de administrare, pacientul trebuie sfătuit să se consulte cu medicul înainte de continuarea injecțiilor cu Extavia.

Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, trebuie întreruptă administrarea Extavia până la apariția vindecării. Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea Extavia, cu condiția ca necroza să nu fie prea extinsă, deoarece la unii pacienți s-a observat vindecarea necrozei de la nivelul locului de injectare fără întreruperea tratamentului cu Extavia.

Pentru a reduce la minim riscul de infecție la nivelul locului de injectare și necroză la nivelul locului de injectare, pacientul trebuie sfătuit să:

- utilizeze o tehnică aseptică de efectuare a injecției
- schimbe locurile de injectare în cazul fiecărei doze.

Incidența reacțiilor de la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui auto-injector. În studiul fundamental cu pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă, la majoritatea pacienților s-a utilizat un auto-injector. Reacțiile și necrozele de la nivelul locului de injectare au fost observate mai puțin frecvent în cadrul acestui studiu comparativ cu alte studii importante.

Procedura de auto-administrare de către pacient trebuie controlată periodic, mai ales în cazul apariției reacțiilor la nivelul locului de injectare.

Imunogenicitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențial de imunogenicitate. În studiile clinice controlate au fost recoltate probe serice la fiecare 3 luni pentru monitorizarea producerii de anticorpi împotriva Extavia.

În diferitele studii clinice controlate, între 23% și 41% dintre pacienți au prezentat activitate serică neutralizantă a interferonului beta-1b, confirmată prin intermediul a cel puțin două titruri pozitive consecutive. Între 43% și 55% dintre acești pacienți au prezentat o conversie la un status stabil, negativ, de anticorpi (pe baza a două titruri negative consecutive) pe parcursul perioadei observaționale următoare a respectivului studiu.

Apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu o reducere a eficacității clinice doar în ceea ce privește recurențele. Anumite analize sugerează faptul că acest efect poate fi mai pronunțat la pacienții cu titruri mai mari de anticorpi neutralizanți.

În studiul efectuat la pacienți cu un singur eveniment clinic sugestiv pentru scleroza multiplă, activitatea neutralizantă măsurată la fiecare 6 luni a fost observată cel puțin o dată la 32% (89) dintre pacienții tratați imediat cu Extavia. 60% (53) dintre aceștia au revenit la statusul negativ, pe baza ultimei evaluări disponibile, într-o perioadă de 5 ani. Pe durata acestei perioade, apariția activității neutralizante nu a fost asociată cu o creștere semnificativă a leziunilor active, noi, și a volumului leziunilor T2 la RMN. Cu toate acestea, acest lucru nu a părut să fie asociat cu reducerea eficacității clinice (în ceea ce privește durata de timp până la apariția sclerozei multiple clinic evidente [SMCE], în ce privește durata până la confirmarea avansării EDSS și rata recidivei).

Nu au fost asociate evenimente adverse noi cu apariția activității neutralizante.

S-a demonstrat *in vitro* că Extaviaul prezintă reacție încrucișată cu beta interferonul natural. Totuși, acest lucru nu a fost investigat *in vivo* și semnificația sa clinică este incertă.

Datele referitoare pacienții care au prezentat activitate neutralizantă și care au terminat tratamentul cu Extavia sunt puține și neconcludente.

Decizia de a continua sau de a întrerupe tratamentul trebuie să se bazeze mai degrabă pe activitatea clinică a bolii decât pe statusul activității neutralizante.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică, practic, nu conține sodiu.

Persoane sensibile la latex

Capacul pentru vârful seringii preumplute Extavia conține un derivat din cauciuc natural. Deși nu este detectat cauciuc natural în capac, utilizarea sigură a seringii preumplute Extavia la persoanele sensibile la latex nu a fost studiată și, prin urmare, există un risc posibil de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate care nu poate fi exclus complet.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efectul administrării o dată la două zile a Extavia 250 micrograme (8,0 milioane UI) asupra metabolizării medicamentelor la pacienții cu scleroză multiplă este necunoscut. Tratamentul recurențelor cu corticosteroizi sau ACTH pentru perioade de până la 28 de zile a fost bine tolerat la pacienții la care s-a administrat Extavia.

Din cauza lipsei de experiență clinică la pacienții cu scleroză multiplă, nu este recomandată utilizarea Extavia împreună cu alți imuno-modulatori în afară de corticosteroizi sau ACTH.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice ale citocromul P450 la om și la animale. Este necesară precauție în cazul administrării Extavia în combinație cu medicamente care prezintă un indice terapeutic îngust și al căror clearance depinde în mare măsură de citocromul P450 hepatic, ca de exemplu antiepilepticele. Este necesară precauție specială în cazul oricărui medicament administrat concomitent care are efecte asupra sistemului hematopoetic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum mare de date (peste 1 000 rezultate ale sarcinilor) provenite din registrele privind sarcinile expuse la interferon beta, registre naționale și experiența de după punerea pe piață indică faptul că nu există un risc crescut privind apariția unor malformații congenitale majore, după expunerea în perioada anterioară concepției sau în timpul primului trimestru de sarcină.

Totuși, durata expunerii în primul trimestru de sarcină este incertă, pentru că datele au fost colectate când utilizarea interferon beta era contraindicată în timpul sarcinii și exista probabilitatea ca tratamentul să fie întrerupt la depistarea și/confirmarea sarcinii. Experiența privind expunerea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru este foarte limitată.

Pe baza datelor la animale (vezi pct. 5.3), există un risc posibil crescut de apariție a avortului spontan. Riscul apariției avortului spontan la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat în mod adecvat prin intermediul datelor disponibile în prezent, dar datele sugerează că nu există un risc crescut până în prezent.

Dacă este clinic necesar, utilizarea Extavia poate fi avută în vedere pe durata sarcinii.

Alăptarea

Informațiile limitate disponibile privind trecerea interferon beta-1b în lapte, împreună cu caracteristicile chimice/fiziologice ale interferon beta, sugerează faptul că nivelurile de interferon beta-1b eliminat în laptele uman sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte nocive asupra nou-născutului/sugarului alăptat.

Extavia poate fi utilizat pe durata alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate investigații privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La pacienții predispuși, evenimentele adverse având legătură cu sistemul nervos central asociate cu utilizarea Extavia pot influența capacitatea de a conduce și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La începutul tratamentului, reacțiile adverse sunt frecvente, dar în general dispar cu continuarea tratamentului. Cele mai frecvent observate reacții adverse sunt reprezentate de un complex de simptome pseudogripale (febră, frisoane, artralgi, stare de rău, hipersudorație, cefalee sau mialgii) și de reacțiile de la nivelul locului de injectare, care se datorează în principal efectelor farmacologice ale medicamentului și reacțiilor la nivelul locului de injectare. Reacțiile la locul injectării apar frecvent după administrarea Extavia. Eritemul, edemul, modificările de culoare, inflamația, durerea, hipersensibilitatea, infecția, necroza și reacțiile nespecifice s-au asociat în mod semnificativ cu tratamentul cu 250 micrograme (8,0 milioane UI) de Extavia.

Cele mai grave reacții adverse raportate include microangiopatie trombotică (MAT) și anemie hemolitică (AH).

În general, se recomandă creșterea treptată a dozei la începutul tratamentului pentru a crește toleranța la Extavia (vezi pct. 4.2). Simptomele pseudogripale pot fi de asemenea reduse prin administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Incidența reacțiilor la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui auto-injector.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarea enumerare a reacțiilor adverse se bazează pe raportări din studiile clinice și din timpul monitorizării după punerea pe piață (foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$, foarte rare $< 1/10\ 000$) a utilizării Extavia. Este utilizat cel mai adecvat termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție adverse, sinonimele și afecțiunile asociate.

Tabelul 1 Reacții adverse la medicament (ADR) pe baza raportărilor din studiile clinice și identificate în timpul supravegherii după punerea pe piață (frecvențele – în cazul în care sunt cunoscute – sunt calculate pe baza datelor din studiile clinice centralizate)

Clasă de sisteme, aparate și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Număr de limfocite scăzut ($< 1\ 500/\text{mm}^3$) ^e , număr de leucocite scăzut ($< 3\ 000/\text{mm}^3$) ^e , număr absolut de neutrofile scăzut ($< 1\ 500/\text{mm}^3$) ^e	Limfadenopatie, anemie	Trombocitopenie	Microangiopatie trombotică ^d , incluzând purpură trombotică trombocitopenică/ sindrom hemolitic uremic ^b	Anemie hemolitică ^{a,d}
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice	Sindromul permeabilității capilarelor în caz de gamopatie monoclonală preexistentă ^a
Tulburări endocrine		Hipotiroidism		Hipertiroidism, Tulburări ale tiroidei	
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere ponderală, Scădere ponderală	Concentrații plasmatiche crescute ale trigliceridelor	Anorexie ^a	
Tulburări psihice		Stare de confuzie	Tentativă de suicid (vezi și pct. 4.4), Labilitate emoțională		Depresie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, Insomnie		Convulsii		Amețeli
Tulburări cardiace		Tahicardie		Cardiomiopatie ^a	Palpitații
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială			Vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		Bronhospasm ^a	Hipertensiune arterială pulmonară ^c
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală			Pancreatită	Greață, Vărsături, Diaree

Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALAT >5 ori valoarea inițială) ^e	Valori crescute ale aspartate aminotransferazei (ASAT >5 ori valoarea inițială) ^e , Bilirubinemie crescută	Concentrații plasmatiche crescute ale gammaglutamiltransferazei, Hepatită	Afecțiuni hepatice, Insuficiență hepatică ^a	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie, Tulburare la nivelul pielii	Urticarie, prurit, alopecie	Modificări ale culorii pielii		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie, Hipertonie, Artralgie				Lupus eritematos indus de medicamente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nevoie urgentă de urinare		Sindrom nefrotic, Glomeruloscleroză (vezi pct. 4.4) ^{a, b}		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragie, Impotență, Metroragie			Tulburare menstruală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la nivelul locului de administrare (diverse tipuri ^f), simptome pseudogripale (complex ^g), Durere, Febră, Frisoane, Edem periferic, Astenie	Necroză la nivelul locului de injectare, Durere toracică, Stare generală de rău			Sudorație

^a RA derivate numai în timpul experienței de după punerea pe piață.

^b Efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta (vezi pct. 4.4).

^c Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos “Hipertensiune arterială pulmonară”.

^d Au fost raportate cazuri cu potențial letal și/sau letale.

^e Valoare anormală a rezultatelor analizelor de laborator

^f ‘Reacție la nivelul locului de administrare (diverse tipuri)’ cuprinde toate evenimentele adverse care apar la nivelul locului de administrare (cu excepția necrozei la nivelul locului de administrare), de exemplu, următorii termeni: atrofie la nivelul locului de administrare, edem la nivelul locului de administrare, hemoragie la nivelul locului de administrare, hipersensibilitate la nivelul locului de administrare, infecție la nivelul locului de administrare, inflamație la nivelul locului de administrare, nodul apărut la nivelul locului de administrare, durere la nivelul locului de administrare și reacție la nivelul locului de administrare.

^g ‘Complex de simptome similare celor ale gripei’ denotă sindrom gripal și/sau o asociere de minimum două evenimente adverse, cum sunt febră, frisoane, mialgie, stare generală de rău, sudorație.

Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Interferonul beta-1b a fost administrat la pacienții adulți cu cancer în doze individuale de până la 5.500 micrograme (176 milioane UI) intravenos, de trei ori pe săptămână, fără evenimente adverse grave care să afecteze funcțiile vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, interferoni, codul ATC: L03 AB 08

Interferonii aparțin familiei citokinelor, care sunt proteine naturale. Interferonii prezintă greutate moleculară variind între 15000 și 21000 Daltoni. Au fost identificate trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Interferonul alfa, interferonul beta și interferonul gama prezintă activitate biologică superpozabilă și totuși diferită. Activitatea interferonului beta-1b este specifică fiecărei specii și, de aceea, cele mai adecvate informații farmacologice referitoare la interferonul beta-1b provin din studiile celulelor umane în culturi sau din studiile *in vivo* la om.

Mecanism de acțiune

S-a evidențiat faptul că interferonul beta-1b prezintă atât activitate antivirală, cât și imunomodulatoare. Mecanismul prin care interferonul beta-1b își exercită acțiunile în scleroza multiplă nu sunt pe deplin elucidate. Totuși, se știe că proprietățile interferonului beta-1b de modificare a răspunsului biologic sunt mediate prin interacțiuni cu receptori celulari specifici de la nivelul suprafeței celulelor umane. Legarea interferonului beta-1b de acești receptori induce expresia mai multor produse genetice, despre care se crede că reprezintă mediatorii acțiunilor biologice ale interferonului beta-1b. Unele dintre aceste produse au fost măsurate în serul și în fracțiunile celulare din sângele colectat de la pacienții tratați cu interferon beta-1b. Interferonul beta-1b scade afinitatea de legare și determină intensificarea procesului de internalizare și degradare a receptorului interferonului gama. De asemenea, interferonul beta-1b determină creșterea activității supresoare a monocitelor din sângele periferic.

Eficacitate și siguranță clinică

Nu au fost efectuate investigații separate referitoare la influența Extavia asupra sistemului cardiovascular, sistemului respirator și funcțiilor glandelor endocrine.

Scleroză Multiplă Recurent-Remisivă (SM-RR)

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Extavia la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă care se pot deplasa fără ajutor (scor EDSS la momentul inițial între 0 și 5,5). La pacienții la care s-a administrat Extavia a existat o reducere a frecvenței (30%) și a severității recurențelor clinice și a numărului de internări din cauza bolii. În plus, s-a înregistrat o prelungire a intervalului fără recurențe. Nu există nici o dovadă privind efectul Extavia asupra duratei recurențelor sau asupra simptomelor dintre recurențe și nu a fost observat nici un efect semnificativ în ceea ce privește progresia bolii în cazul sclerozei multiple recurent-remisive.

Scleroză Multiplă Recurent-Remisivă (SM-SP)

Au fost efectuate două studii clinice controlate cu Extavia, incluzând un număr total de 1657 de pacienți cu scleroză multiplă secundar progresivă (scor EDSS la momentul inițial între 3 și 6,5, adică pacienții puteau să se deplaseze). Nu au fost incluși în studiu pacienții cu forme ușoare de boală sau cei care nu puteau să se deplaseze. Cele două studii au avut rezultate neconcordante în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, reprezentat de durata până la apariția progresiei confirmate, adică întârzierea progresiei incapacității.

Unul dintre cele două studii a demonstrat că există o întârziere a apariției progresiei incapacității semnificativă statistic (Rata Riscului = 0,69, interval de încredere 95% (0,55, 0,86), $p=0,0010$, corespunzător la o reducere a riscului de 31% datorită Extavia) și a momentului în care pacientul devine dependent de scaunul cu roțile (Rata Riscului = 0,61, interval de încredere 95% (0,44, 0,85), $p=0,0036$, corespunzător la o reducere a riscului de 39% datorită Extavia) la pacienții care au primit Extavia. Acest efect a continuat de-a lungul întregii perioade de monitorizare până la 33 de luni. Efectul tratamentului s-a înregistrat la pacienții cu toate gradele de incapacitate investigate și independent de numărul recurențelor.

În cel de-al doilea studiu cu Extavia în scleroza multiplă secundar progresivă, nu s-a înregistrat întârzierea apariției progresiei incapacității. Există dovezi că pacienții incluși în acest studiu au prezentat în ansamblu o boală mai puțin activă comparativ cu celălalt studiu cu scleroză multiplă secundar progresivă.

În metaanalizele retrospective, incluzând datele din ambele studii, s-a observat un efect global al tratamentului care a fost semnificativ statistic ($p=0,0076$; 8,0 milioane UI de Extavia comparativ cu toți pacienții cu placebo).

Analizele retrospective pe subgrupuri au evidențiat faptul că efectul tratamentului asupra progresiei incapacității este mai probabil să apară la pacienții cu boală activă înainte de începerea tratamentului (Rata Riscului = 0,72, interval de încredere 95% (0,59, 0,88), $p=0,0011$, corespunzător la o reducere a riscului cu 28% datorită Extavia la pacienții cu recurențe sau cu progresie accentuată a scorului EDSS, 8,0 milioane UI de Extavia comparativ cu toți pacienții cu placebo). Aceste analize retrospective pe subgrupuri au sugerat că atât recurențele, cât și progresia accentuată a scorului EDSS (scor EDSS >1 punct sau >0,5 puncte pentru scor EDSS >=6 în ultimii doi ani) pot ajuta la identificarea pacienților cu boală activă.

În ambele studii a avut loc o reducere a frecvenței (30%) recurențelor clinice la pacienții cu scleroză multiplă secundară progresivă tratați cu Extavia. Nu există nici o dovadă privind efectul Extavia asupra duratei recurențelor.

Eveniment clinic unic sugestiv de scleroză multiplă

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Extavia la pacienții cu un eveniment clinic unic și elemente de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) sugestive pentru scleroză multiplă (cel puțin două leziuni silențioase clinic pe RMN ponderată în T2). Pacienții cu debut monofocal sau multifocal al bolii au fost incluși (adică pacienți cu dovezi clinice de una sau, respectiv, cel puțin două leziuni la nivelul sistemului nervos central). A fost obligatorie excluderea oricărei alte boli în afară de scleroza multiplă, care ar fi putut să explice semnele și simptomele pacientului. Acest studiu a constat din două faze, o fază controlată-placebo urmată de o fază de urmărire pre-planificată. Faza controlată-placebo a durat 2 ani sau până când pacienții au prezentat scleroză multiplă clinic evidentă (SMCE), oricare dintre cele două ar fi survenit prima. După faza controlată-placebo, pacienții au intrat în faza de urmărire pre-planificată cu Extavia, pentru a se evalua efectele startului imediat al tratamentului cu Extavia comparativ cu startul întârziat, comparând pacienți care au primit inițial randomizat Extavia („lotul de tratament imediat”) sau placebo („lotul de tratament întârziat”). Pacienții și investigatorii nu au cunoscut alocarea inițială a tratamentului.

În faza placebo-controlată, Extavia a întârziat progresia de la primul eveniment clinic la scleroza multiplă clinic evidentă (SMCE) având semnificație statistică și clinică, corespunzând unei reduceri a riscului cu 47% (Rata Riscului = 0,53, interval de încredere 95% (0,39, 0,73), $p < 0,0001$). Pe durata desfășurării studiului, timp de 2 ani, SMCE a apărut la 45% dintre pacienții din lotul placebo comparativ cu 28% dintre cei din lotul cu Extavia (estimări Kaplan-Meier). Extavia a întârziat momentul apariției SMCE cu 363 de zile, de la 255 de zile în lotul cu placebo la 618 zile în lotul cu Extavia (pe baza centilelor 25). Acest efect al tratamentului era încă evident după anul suplimentar de urmărire, stadiu în care reducerea riscului a fost de 41% (Rata Riscului = 0,59, interval de încredere 95% (0,42, 0,83), $p = 0,0011$). Pe durata desfășurării studiului, timp de trei ani, SMCE a apărut la 51% dintre pacienții lotului de tratament întârziat comparativ cu 37% dintre pacienții lotului de tratament imediat (estimări Kaplan-Meier). Persistența efectului tratamentului a fost observată deși majoritatea pacienților din lotul placebo a fost tratată cu Extavia în cel de al treilea an al studiului.

Soliditatea efectului tratamentului a fost de asemenea demonstrată prin întârzierea progresiei către scleroză multiplă conform criteriilor McDonald. În doi ani, riscul a fost de 85% în lotul la care s-a administrat placebo și de 69% în lotul de tratament cu Extavia (Rata Riscului = 0,57, interval de încredere 95% (0,46, 0,71), $p < 0,00001$).

După 3 ani, o analiză interimară pre-planificată a arătat că progresia EDSS (creștere confirmată pe EDSS mai mare sau egală cu 1,0 comparativ cu momentul inițial) a apărut la 24% dintre pacienții lotului de tratament întârziat comparativ cu 16% dintre pacienții lotului de tratament imediat [Rata Riscului = 0,6, interval de încredere 95% (0,39, 0,92), $p = 0,022$]. Nu există dovada unui beneficiu în ceea ce privește progresia incapacității confirmată la majoritatea pacienților care au primit tratamentul „imediat”. Urmărirea pacienților continuă, pentru a furniza date suplimentare. Nu s-a observat niciun beneficiu care să poată fi atribuit Extavia în ce privește calitatea vieții (măsurat prin FAMS – Evaluarea Funcțională a SM: Indicatorul Rezultatelor Tratamentului).

Analizele de subgrup în funcție de factorii de la momentul inițial au furnizat dovada eficacității în toate subgrupurile evaluate. De asemenea, au fost obținute efecte semnificative la pacienții cu boală mai puțin diseminată și mai puțin activă la momentul primului eveniment. Riscul de progresie la SMCE în următorii doi ani la pacienții cu debut monofocal fiind de 47% în cazul placebo și de 24% în cazul Extavia, fără contrast cu gadolinu (Gd-) de 41% și 20%, cu mai puțin de 9 leziuni T2 39% și 18%. Analize de subgrup ulterioare au indicat un risc crescut pentru progresia către SMCE în următorii 2 ani la pacienții cu evenimente monofocale cu cel puțin 9 leziuni T2 (55% risc în cazul lotului cu placebo, 26% în cazul lotului cu Extavia) sau cu contrast cu Gd (63% comparativ cu 33%). La pacienții cu evenimente multifocale, riscul de apariție a SMCE a fost independent de elementele RMN la momentul inițial, indicând un risc crescut de SMCE din cauza diseminării bolii, stabilită pe baza manifestărilor clinice. Cu toate acestea, influența pe termen lung a tratamentului precoce cu Extavia nu este cunoscută nici măcar în cadrul acestor subgrupuri cu risc crescut, deoarece studiul a fost conceput în principal să evalueze durata de timp până la apariția SMCE și nu evoluția pe termen lung a bolii. În plus, în momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, deși o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiper - intense în T2 la examinarea inițială și cel puțin o nouă leziune T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o examinare din cursul monitorizării, efectuată la cel puțin 1 lună după examinarea inițială. În plus, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

Tratamentul cu Extavia a fost bine tolerat în studiul cu pacienți cu un eveniment clinic unic, fapt indicat și de rata crescută de finalizare a studiului (92,8% în lotul cu Extavia). Pentru a crește toleranța Extavia în studiul cu pacienți cu un prim eveniment clinic, la începutul tratamentului s-a crescut treptat doza și au fost administrate produse medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene. În plus, pe parcursul studiului majoritatea pacienților au folosit un auto-injector.

SM-RR, SM-SP și eveniment clinic unic sugestiv de SM

În toate studiile efectuate la pacienții cu scleroză multiplă, Extavia a fost eficace în ceea ce privește scăderea activității bolii (inflamație acută la nivelul sistemului nervos central și modificări tisulare permanente) măsurată prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). În cazul sclerozei multiple, legătura dintre activitatea bolii măsurată prin RMN și evoluția clinică nu este în prezent pe deplin înțeleasă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Au fost monitorizate concentrațiile serice de Extavia la pacienți și voluntari printr-un test biologic care nu a fost complet specific. Au fost observate concentrații serice maxime de aproximativ 40 UI/ml la 1-8 ore după injectarea subcutanată a 500 micrograme (16,0 milioane UI) de interferon beta-1b. În urma diferitelor studii, rata medie de clearance și timpul de înjumătățire al fazei de distribuție au fost estimate a fi de cel mult $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ și, respectiv, 5 ore.

Administrarea o dată la două zile a injecțiilor cu Extavia nu duce la creșterea concentrației plasmatice, iar farmacocinetica nu pare să se modifice în timpul tratamentului.

Biodisponibilitatea absolută a interferonului beta-1b administrat subcutanat a fost de aproximativ 50%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii de toxicitate acută. Deoarece rozătoarele nu reacționează la interferonul beta uman, studiile cu doze repetate au fost efectuate pe maimuțe rhesus. A fost observată hipertermie tranzitorie, precum și o creștere semnificativă a numărului de limfocite și o scădere semnificativă a numărului de trombocite și de neutrofile segmentate.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung. Studiile referitoare la funcția de reproducere la maimuțele rhesus au evidențiat toxicitate maternă și o rată crescută de avort, ducând la mortalitate prenatală. La animalele care au supraviețuit nu au fost observate malformații.

Nu au fost efectuate studii referitoare la fertilitate. Nu s-a observat nici o influență asupra ciclului estral la maimuțe. Experiența cu alți interferoni sugerează că există posibilitatea de afectare a fertilității masculine și feminine.

Într-un singur studiu de genotoxicitate (testul Ames) nu au fost observate efecte mutagene. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate. Un test de transformare celulară *in vitro* nu a furnizat nici o indicație de potențial tumorigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Albumină umană
Manitol (E421)

Solvent

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția solventului furnizat menționat la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Se recomandă utilizarea imediată după reconstituire. Totuși, stabilitatea în timpul folosirii a fost demonstrată pentru 3 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere

Flacon cu capacitatea de 3 ml (sticlă transparentă de tip I) cu un dop din cauciuc butilic (tip I) și sigiliu din aluminiu conținând 300 micrograme (9,6 milioane UI) de pulbere (interferon beta-1b recombinant).

Solvent

Seringă preumplută cu capacitatea de 2,25 ml, gradată (cu marcaje ale dozelor de: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) (sticlă de tip I) care conține 1,2 ml solvent.

Mărimile ambalajului

- Unitate care conține 5 flacoane cu pulbere și 5 seringi preumplute cu solvent
- Unitate care conține 14 flacoane cu pulbere și 14 seringi preumplute cu solvent
- Unitate care conține 15 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu solvent
- Unitate care conține 14 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu solvent

- Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 (3x14) flacoane cu pulbere și 42 (3x14) seringi preumplute cu solvent
- Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 45 (3x15) flacoane cu pulbere și 45 (3x15) seringi preumplute cu solvent
- Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 (3x14) flacoane cu pulbere și 45 (3x15) seringi preumplute cu solvent

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capacul pentru vârful seringii preumplute conține un derivat din cauciuc natural. Prin urmare, capacul seringii poate conține cauciuc natural, care nu ar trebuie manipulat de persoane sensibile la acest material.

Reconstituire

Pentru reconstituirea pulberii, se va utiliza seringă preumplută cu solvent cu un ac sau un adaptor pentru flacon pentru injectarea celor 1,2 ml de solvent (soluție injectabilă de clorură de sodiu, 5,4 mg/ml (0,54% m/v)) în flaconul cu Extavia. Pulberea trebuie dizolvată complet, fără a agita. După reconstituire, trebuie extras 1,0 ml din flacon în seringă pentru administrarea a 250 micrograme de Extavia.

Examinarea vizuală înainte de utilizare

Soluția preparată trebuie examinată vizual înainte de utilizare. Soluția preparată este incoloră până la galben pal și ușor opalescentă până la opalescentă.

Medicamentul trebuie aruncat înainte de utilizare dacă conține precipitate sau prezintă modificări de culoare.

Eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/454/008-014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 mai 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele. Ciclul RPAS al Extavia este similar cu cel al medicamentului la care face referire, Betaferon, până în momentul în care se specifică altfel.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATE COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Extavia 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon conține interferon beta-1b 300 micrograme (9,6 milioane UI).
După reconstituire, 1 ml conține interferon beta-1b 250 micrograme (8,0 milioane UI).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere: Albumină umană, manitol.

Solvent: Clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

5 flacoane cu pulbere și 5 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

14 flacoane cu pulbere și 14 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

15 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

14 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent.

De unică folosință

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E) DATA DE EXPIRARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea în timpul folosirii pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/454/008	15 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/010	5 flacoane cu pulbere și 5 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/011	14 flacoane cu pulbere și 14 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/013	14 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu solvent

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Extavia

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Extavia 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon conține interferon beta-1b 300 micrograme (9,6 milioane UI).
După reconstituire, 1 ml conține interferon beta-1b 250 micrograme (8,0 milioane UI).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Pulbere: Albumină umană, manitol.
Solvent: Clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Ambalaj multiplu pentru 3 luni: 42 (3 ambalaje a 14) flacoane cu pulbere și 42 (3 ambalaje a 14) seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

Ambalaj multiplu pentru 3 luni: 45 (3 ambalaje a 15) flacoane cu pulbere și 45 (3 ambalaje a 15) seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

Ambalaj multiplu pentru 3 luni: 42 (3 ambalaje a 14) flacoane cu pulbere și 45 (3 ambalaje a 15) seringi preumplute cu 1,2 ml solvent.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent.
De unică folosință
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea în timpul folosirii pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/454/009	Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 45 flacoane cu pulbere și 45 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/012	Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 flacoane cu pulbere și 42 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/014	Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 flacoane cu pulbere și 45 seringi preumplute cu solvent

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Extavia

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Extavia 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon conține interferon beta-1b 300 micrograme (9,6 milioane UI).
După reconstituire, 1 ml conține interferon beta-1b 250 micrograme (8,0 milioane UI).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Pulbere: Albumină umană, manitol.
Solvent: Clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

14 flacoane cu pulbere și 14 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent. Componentă a unui ambalaj
multiplu pentru 3 luni. A nu se comercializa separat.

15 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent. Componentă a unui ambalaj
multiplu pentru 3 luni. A nu se comercializa separat.

14 flacoane cu pulbere și 15 seringi preumplute cu 1,2 ml solvent. Componentă a unui ambalaj
multiplu pentru 3 luni. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent.
De unică folosință
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea în timpul folosirii pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/454/009	Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 45 flacoane cu pulbere și 45 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/012	Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 flacoane cu pulbere și 42 seringi preumplute cu solvent
EU/1/08/454/014	Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 flacoane cu pulbere și 45 seringi preumplute cu solvent

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Extavia

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Extavia 250 micrograme/ml pulbere pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b
Subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată. A fost demonstrată stabilitatea în timpul folosirii pentru o perioadă de 3 ore, la temperaturi de 2°C - 8°C.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 micrograme (8,0 milioane UI) pe ml, după reconstituire.

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent de reconstituire pentru Extavia
1,2 ml soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A se citi prospectul înainte de utilizare.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ (2,25 ML)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Extavia
Pentru administrare subcutanată după reconstituire.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,2 ml soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Extavia 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă interferon beta-1b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Extavia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Extavia
3. Cum să utilizați Extavia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Extavia
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Anexă - procedură pentru auto-administrare

1. Ce este Extavia și pentru ce se utilizează

Ce este Extavia

Extavia este un tip de medicament cunoscut drept interferon, utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. Interferonii sunt proteine produse de organism, care contribuie la combaterea atacurilor asupra sistemului imunitar, cum ar fi infecțiile virale.

Cum funcționează Extavia

Scleroza multiplă (SM) este o boală cu evoluție îndelungată, care afectează sistemul nervos central (SNC), în special funcționarea creierului și a măduvei spinării. În SM, inflamația distruge teaca protectoare (numită mielină) din jurul nervilor SNC și împiedică nervii să funcționeze corespunzător. Aceasta se numește demielinizare.

Cauza exactă a SM nu se cunoaște. Se consideră că un răspuns anormal al sistemului imun joacă un rol important în procesul care determină lezarea SNC.

Lezarea SNC poate apărea în cadrul unui atac de SM (recurență). Poate provoca incapacitate temporară, cum sunt dificultățile de deplasare. Simptomele pot dispărea complet sau parțial.

S-a demonstrat că Interferonul beta-1b modifică răspunsul sistemului imunitar și ajută astfel la reducerea activității bolii.

Cum contribuie Extavia la combaterea bolii

Un singur eveniment clinic care indică un risc crescut de dezvoltare a sclerozei multiple: s-a demonstrat că Extavia întârzie progresia spre scleroza multiplă diagnosticată.

Scleroza multiplă recurent remisivă: Persoanele cu SM recurent remisivă prezintă atacuri ocazionale sau recurențe în timpul cărora simptomele devin în mod evident mai severe. S-a demonstrat că Extavia reduce numărul de atacuri și le diminuează severitatea. Reduce numărul zilelor de internare în spital datorită bolii și prelungește intervalul de timp fără recurențe.

Scleroza multiplă secundar progresivă: În unele cazuri, persoanele cu SM recurent-remisivă constată că simptomele lor se înmulțesc și progresează spre o altă formă de SM, numită SM secundar progresivă. În cazul acesteia, persoanele constată că starea lor se agravează din ce în ce mai mult, indiferent dacă prezintă sau nu recurențe. Extavia poate reduce numărul și severitatea atacurilor și poate încetini progresia incapacității.

Pentru ce se utilizează Extavia

Extavia se utilizează la pacienții

- ▶ **care prezintă pentru prima oară simptome care indică un risc crescut de dezvoltare a sclerozei multiple.** Medicul dumneavoastră va exclude alte cauze care ar putea explica aceste simptome înainte ca dumneavoastră să primiți tratamentul.
- ▶ **care suferă de scleroză multiplă recurent remisivă caracterizată prin cel puțin 2 recurențe în ultimii doi ani, urmate de recuperare totală sau parțială.**
- ▶ **care suferă de scleroză multiplă secundar progresivă cu boală activă, manifestată prin recurențe.**

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Extavia

Nu utilizați Extavia

- **dacă sunteți alergic** la interferon beta, natural sau recombinant, albumină umană sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
 - **dacă aveți în prezent depresie severă și/sau ideeați suicidară** (vezi punctul „Atenționări și precauții” și punctul 4, „Reacții adverse posibile”).
 - **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului** (vezi punctul „Atenționări și precauții”, „Extavia împreună cu alte medicamente” și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- ▶ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați într-una dintre situațiile de mai sus.**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Extavia, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Dacă aveți **gamapati monoclonală**. Aceasta este o **boală a sistemului imun în care în sânge se găsește o proteină anormală**. Pot apărea probleme (sindrom de permeabilizare capilară sistemică) ale vaselor dumneavoastră mici de sânge (capilare) dacă se utilizează medicamente precum Extavia. Acestea pot produce șoc (colaps) și pot chiar să fie fatale.
- **Dacă ați avut depresie sau sunteți deprimat sau ați avut anterior idei suicidare**. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza atent pe parcursul tratamentului. Dacă depresia și/sau ideile suicidare sunt severe, nu vi se va prescrie Extavia (vezi, de asemenea, „Nu utilizați Extavia”).
- **Dacă ați avut vreodată convulsii sau dacă luați medicamente pentru tratamentul epilepsiei** (anti-epileptice), medicul dumneavoastră vă va monitoriza tratamentul cu atenție (vezi, de asemenea, „Extavia împreună cu alte medicamente” și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- **Dacă aveți probleme renale grave**, medicul dumneavoastră poate monitoriza funcția renală pe parcursul tratamentului.
- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex**. Capacul pentru vârful seringii preumplute conține un derivat din cauciuc natural. Prin urmare, capacul vârfului seringii poate conține cauciuc natural.

De asemenea, **în timp ce utilizați Extavia**, medicul dumneavoastră trebuie să știe următoarele:

- **Dacă prezentați simptome cum sunt mâncărimi pe toată suprafața corpului, umflare a feței și/sau a limbii sau scurtare bruscă a respirației.** Acestea pot fi simptome ale unei reacții alergice severe care pot pune viața în pericol.
- **Dacă vă simțiți mult mai trist(ă) sau fără speranță decât înaintea tratamentului cu Extavia sau dacă apar idei suicidare.** Dacă deveniți deprimat(ă) pe parcursul administrării Extavia, este posibil să aveți nevoie de tratament special, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție și poate lua în considerare, de asemenea, oprirea tratamentului. Dacă suferiți de depresie severă și/sau idei suicidare, nu veți fi tratat(ă) cu Extavia (vezi, de asemenea, „Nu utilizați Extavia”).
- **Dacă observați orice învinețire neobișnuită, sângerare excesivă după vătămări sau dacă vi se pare că apar multe infecții.** Acestea pot fi simptome de scădere a numărului de celule sanguine sau a numărului de trombocite în sânge (celule care contribuie la coagularea sângelui). Este posibil să fie necesară o monitorizare suplimentară din partea medicului dumneavoastră.
- **Dacă prezentați scădere a poftei de mâncare, oboseală, senzație de rău (greață), vărsături repetate și în special dacă observați mâncărime extinsă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor sau învinețire rapidă.** Aceste simptome pot sugera probleme cu ficatul. În timpul studiilor clinice, la pacienții tratați cu Extavia au apărut modificări ale valorilor funcției hepatice. Ca în cazul altor interferoni beta, la pacienții cărora li s-a administrat Extavia s-au raportat rar deteriorări hepatice grave, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică. Cele mai grave cazuri s-au raportat la pacienții care luau alte medicamente sau care sufereau de boli care pot afecta ficatul (cum sunt excesul de alcool, infecții severe).
- **Dacă prezentați simptome cum sunt bătăi neregulate ale inimii, umflături ale gleznelor sau picioarelor sau scurtarea respirației.** Acestea pot sugera o boală a mușchiului cardiac (cardiomiopatie) care a fost raportată la pacienții care utilizează Extavia.
- **Dacă prezentați dureri de burtă care radiază înspre spate și/sau vă simțiți rău sau aveți febră.** Aceasta poate sugera o inflamație a pancreasului (pancreatită), care a fost raportată la utilizarea Extavia. Aceasta este asociată frecvent cu creșterea concentrației anumitor grăsimi în sânge (trigliceride).
 - ▶ **Opriti utilizarea Extavia și spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă prezentați vreunul din aceste simptome.

Alte aspecte de luat în considerare la utilizarea Extavia:

- **Vor fi necesare analize de sânge** pentru a determina numărul celulelor sanguine, parametrii chimici sanguini și enzimele hepatice. Acestea vor fi efectuate **înainte de începerea utilizării Extavia, în mod regulat după ce s-a început tratamentul cu Extavia și, ulterior, periodic în timpul acestuia**, chiar dacă nu prezentați simptome particulare. Aceste analize de sânge se vor efectua suplimentar față de cele efectuate în mod normal pentru monitorizarea SM.
- **Dacă prezentați o boală de inimă, simptomele de sindrom pseudogripal, care apar adesea la inițierea tratamentului, se pot dovedi neplăcute pentru dumneavoastră.** Extavia trebuie utilizat cu precauție, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista înrăutățirea afecțiunii cardiace, în special la începutul tratamentului. Extavia nu afectează inima în mod direct.
- **Se va verifica funcționarea glandei tiroide**, în mod periodic sau de câte ori se consideră necesar de către medicul dumneavoastră din alte motive.
- **Extavia conține albumină umană și, prin urmare, există riscul potențial de transmitere a unor boli virale.** Nu poate fi exclus riscul de transmitere a bolii Creutzfeld-Jacob (BCJ).
- **Pe parcursul tratamentului cu Extavia, organismul dumneavoastră poate produce substanțe numite anticorpi neutralizanți**, care pot interacționa cu Extavia. Nu este clar încă dacă acești anticorpi neutralizanți reduc eficacitatea tratamentului. Anticorpii neutralizanți nu sunt produși la toți pacienții. În prezent nu este posibil să se prevadă care pacienți aparțin acestei categorii.
- **Pe parcursul tratamentului cu Extavia, pot apărea probleme renale care vă pot afecta funcția renală, inclusiv cicatrizare a țesutului renal (glomeruloscleroză).** Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a vă verifica funcția renală.
- **În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici.** Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Extavia. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice tensiunea arterială, analizele de sânge (numărul de trombocite) și funcția rinichilor dumneavoastră.
- **Paloare sau piele îngălbenită sau urină închisă la culoare, însoțite posibil de amețală neobișnuită, oboseală sau scurtarea respirației, pot apărea în timpul tratamentului dumneavoastră.** Acestea pot fi simptome ale descompunerii hematiilor. Aceasta poate apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Extavia. Medicul dumneavoastră vă poate face analize ale sângelui. Spuneți medicului dumneavoastră despre alte medicamente pe care le luați în același timp cu Extavia.

Reacții la nivelul locului de injectare:

Pe durata tratamentului cu Extavia este posibil să prezentați reacții la nivelul locului de injectare. Simptomele includ: înroșire, umflătură, modificări de culoare ale pielii, inflamație durere și hipersensibilitate. Infecție la locul de injectare și leziuni ale pielii și distrugerile tisulare (necroză) au fost raportate mai puțin frecvent. Frecvența de apariție a reacțiilor la nivelul locului de administrare scade de obicei cu timpul.

Leziunile pielii și distrugerile tisulare la locul injectării pot duce la formarea de cicatrice. Dacă aceasta este severă, poate fi necesar ca medicul să efectueze îndepărtarea corpiilor străini și a țesutului mort (debridare) și, mai puțin frecvent poate fi necesară grefa cutanată, iar vindecarea poate dura până la 6 luni.

Pentru a reduce riscul de reacții la nivelul locului de injectare, cum sunt infecție sau necroză, trebuie să:

- utilizați o tehnică sterilă (aseptică) de efectuare a injecției,
- schimbați locurile de injectare la fiecare doză (vezi Anexa Procedura pentru auto-administrare).

Incidența reacțiilor la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui dispozitiv auto-injector și prin utilizarea prin rotație a locurilor de injectare. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate spune mai multe despre acest lucru.

Dacă prezentați soluții de continuitate la nivelul pielii, asociate cu edem sau scurgeri de lichid la nivelul locului de administrare, trebuie să:

- ▶ **Opriti injectarea Extavia și discutați cu medicul dumneavoastră.**
- ▶ **Dacă aveți numai un loc de injectare inflammat (leziune) iar deteriorarea tisulară (necroza) nu este prea extinsă, puteți continua utilizarea Extavia.**
- ▶ **Dacă aveți mai mult de un loc de injectare inflammat (leziuni multiple) trebuie să opriți utilizarea Extavia până la vindecarea pielii.**

Medicul dumneavoastră va verifica periodic modul în care vă administrați injecția, mai ales în cazul apariției reacțiilor la nivelul locului de injectare.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la copii și adolescenți.

Cu toate acestea, există unele date disponibile privind adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani care sugerează că, la această grupă de pacienți, siguranța privind utilizarea Extavia este similară cu cea observată la adulți. Extavia nu trebuie utilizat la copii cu vârste mai mici de 12 ani, deoarece nu există informații disponibile pentru această grupă de vârstă.

Extavia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile pentru a se determina dacă Extavia influențează alte medicamente sau este influențat de acestea.

Nu se recomandă utilizarea Extavia împreună cu alte medicamente care modifică răspunsul sistemului imun, cu excepția medicamentelor antiinflamatoare numite corticosteroizi sau a hormonului adrenocorticotropic (ACTH).

Extavia trebuie utilizat cu precauție în combinație cu:

- **medicamente care au nevoie de un anumit sistem enzimatic hepatic** (cunoscut ca sistemul citocromului P450) pentru eliminarea din organism, de exemplu medicamentele utilizate pentru tratamentul epilepsiei (cum este fenitoina).
- **medicamente care influențează producerea celulelor sanguine.**

Extavia împreună cu alimente și băuturi

Extavia se injectează sub piele, astfel încât este de așteptat ca alimentele și băuturile să nu aibă niciun efect asupra Extavia.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu sunt anticipate efecte nocive asupra nou-născutului/sugarului. Extavia poate fi utilizat pe durata alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Extavia poate provoca reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Dacă sunteți deosebit de sensibil(ă), aceasta poate influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Extavia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică, practic, nu conține sare.

3. Cum să utilizați Extavia

Tratamentul cu Extavia trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată se administrează o dată la două zile (o dată la fiecare a doua zi), 1,0 ml din soluția de Extavia preparată (vezi Anexa “Procedura de auto-administrare” din a doua parte a acestui prospect), trebuie injectată sub piele (subcutanat). Această doză este echivalentă cu 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b.

În general, tratamentul trebuie început cu o doză mică de 0,25 ml (62,5 micrograme). Doza dumneavoastră va fi apoi crescută treptat până la o doză totală de 1,0 ml (250 micrograme). Doza trebuie crescută la fiecare a patra injecție în patru etape (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml și 1,0 ml). Medicul poate decide împreună cu dumneavoastră intervalele de timp pentru creșterea dozei, în funcție de reacțiile adverse pe care le puteți avea la începutul tratamentului.

Prepararea injecției

Înainte de injectare, soluția injectabilă de Extavia trebuie preparată dintr-un flacon de Extavia pulbere și 1,2 ml de lichid din seringă preumplută cu solvent. Acest lucru va fi făcut fie de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, fie de dumneavoastră după ce ați fost bine instruit și pregătit suficient.

În anexa de la finalul prospectului sunt furnizate **instrucțiunile detaliate pentru auto-administrarea Extavia subcutanat**. Aceste instrucțiuni vă informează, de asemenea, cum se prepară soluția injectabilă de Extavia.

Locul de injectare trebuie schimbat în mod regulat. Vezi punctul 2 „Atenționări și precauții” și respectați instrucțiunile de la „Schimbarea locurilor de injectare” din Anexa de la finalul acestui prospect.

Durata tratamentului

În prezent, nu se cunoaște care trebuie să fie durata tratamentului cu Extavia. **Durata tratamentului va fi decisă de medic împreună cu dumneavoastră.**

Dacă utilizați mai mult Extavia decât trebuie

Administrarea unei doze mult mai mari decât cea recomandată de Extavia pentru tratamentul sclerozei multiple nu a dus la situații care să pună viața în pericol.

► **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă injectați Extavia prea mult sau prea des.

Dacă uitați să utilizați Extavia

Dacă uitați să vă faceți injecția la momentul potrivit, trebuie să o faceți imediat ce vă aduceți aminte și apoi să continuați cu următoarea injecție, după 48 de ore.

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Extavia

Dacă opriți sau doriți să opriți tratamentul, trebuie să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Nu se cunoaște dacă oprirea Extavia provoacă simptome acute de sevraj.

- ▶ Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Extavia poate provoca reacții adverse grave. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

▶ Adresați-vă imediat medicului și opriți utilizarea Extavia:

- dacă prezentați simptome cum sunt mâncărime pe întreaga suprafață a corpului, umflare a feței și/sau a limbii sau scurtare bruscă a respirației.
- dacă vă simțiți mult mai trist(ă) sau fără speranță decât înaintea tratamentului cu Extavia sau dacă apar idei suicidare.
- dacă observați orice învinețire neobișnuită, sângerare excesivă după vătămări sau dacă vi se pare că apar multe infecții.
- dacă prezentați scădere a poftei de mâncare, oboseală, senzație de rău (greață), vărsături repetate, în special dacă observați mâncărime extinsă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor sau învinețire rapidă.
- dacă prezentați simptome cum sunt bătăi neregulate ale inimii, umflare a gleznelor sau picioarelor sau scurtare a respirației.
- dacă prezentați dureri de burtă, care radiază înspre spate și/sau vă simțiți rău sau aveți febră.

► **Adresați-vă imediat medicului:**

- dacă prezentați oricare sau toate aceste simptome: urină cu spumă, oboseală, umflare, mai ales la nivelul gleznelor și pleoapelor, și creștere în greutate, deoarece acestea pot fi semne ale unei posibile probleme renale.

La începutul tratamentului, reacțiile adverse sunt frecvente, dar în general se reduc la continuarea tratamentului.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt:

- **Simptomele pseudogripale** cum sunt febră, frisoane, dureri articulare, stare de rău, transpirații, cefalee sau dureri musculare. Aceste simptome pot fi reduse dacă luați paracetamol sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, cum este ibuprofen.
- **Reacții de la nivelul locului de injectare.** Simptomele pot fi roșeață, umflare, modificări ale culorii pielii, inflamație, infecție, durere, hipersensibilitate, distrugeri ale țesuturilor (necroză). Vezi „Atenționări și precauții” de la punctual 2 pentru mai multe informații și ce puteți face dacă aveți reacții la nivelul locului de injectare. Incidența reacțiilor la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui auto-injector și prin utilizarea prin rotație a locurilor de injectare. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru informații suplimentare.

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse la începutul tratamentului, medicul dumneavoastră trebuie să înceapă cu o doză mică de Extavia, pe care să o crească treptat (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Extavia”).

Următoarea enumerare a reacțiilor adverse se bazează pe raportări din studiile clinice cu Extavia și pe reacțiile adverse raportate după punerea pe piață a medicamentului.

► **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):**

- scădere a numărului de celule albe din sânge,
- dureri de cap,
- tulburări de somn (insomnie),
- durere abdominală,
- creștere a valorilor unei enzime hepatice (alanin aminotransferază sau ALAT) (va apărea la analizele de sânge),
- erupție trecătoare pe piele,
- tulburare la nivelul pielii,
- dureri musculare (mialgie),
- rigiditate musculară (hipertonie),
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie),
- nevoie urgentă de a urina,
- reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv înroșire, edem, modificări de culoare, inflamație, durere, reacții alergice (hipersensibilitate)),
- simptome pseudogripale, durere, febră, frisoane, acumulare de lichid la nivelul brațului sau piciorului (edem periferic), lipsa sau scăderea forței fizice (astenție).

► **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- ganglioni limfatici măriți (limfadenopatie),
- scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie),
- funcționare anormală a glandei tiroide (produce prea mult sau prea puțin hormon) (hipotiroidism),
- creștere sau scădere în greutate,
- confuzie,
- bătăi anormal de rapide ale inimii (tahicardie),
- creștere a tensiunii arteriale (hipertensiune arterială),
- creștere a valorilor unei enzime hepatice (aspartat aminotransferază sau ASAT) (va apărea la analizele de sânge),
- scurtare a respirației (dispnee),
- pot apare creșteri ale concentrațiilor din sânge ale unui pigment galben roșcat (bilirubina), care este produs de către ficat (vor apare modificări ale analizelor de sânge),
- zone de piele sau mucoase umflate și care prezintă, de obicei, mâncărime (urticarie),
- mâncărime (prurit),
- cădere în exces a părului de la nivelul capului (alopecie),
- tulburări menstruale (menoragie),
- sângerări uterine abundente (metroragie), în special între menstruații,
- impotență sexuală,
- leziuni ale pielii și distrugerii ale țesuturilor (necroză) la locul injectării (vezi punctul 2 „Atenționări și precauții”),
- durere în piept,
- stare generală de rău.

► **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- scădere a numărul de plachete din sânge (celule care ajută la coagularea sângelui) (trombocitopenie),
- pot apare creșteri ale concentrațiilor anumitor grăsimi în sânge (trigliceride) (vor apare la analizele de sânge) vezi punctul 2 „Atenționări și precauții”,
- tentative de sinucidere,
- modificări ale dispoziției,
- convulsii,
- pot apărea creșteri ale unei enzime specifice a ficatului (gamma GT) care este produsă de ficat (vor apărea modificări la analizele de sânge),
- inflamație a ficatului (hepatită),
- modificări ale culorii pielii,
- probleme renale, inclusiv cicatrizare a țesutului renal (glomeruloscleroză), care vă pot afecta funcția renală.

► **Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):**

- cheaguri de sânge apărute în vasele de sânge mici, care vă pot afecta rinichii (purpură trombotică trombocitopenică sau sindrom hemolitic uremic). Simptomele pot include tendința crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, durere de cap, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră,
- reacții alergice grave (anafilactice),
- funcționare anormală a glandei tiroide (tulburări ale tiroidei), produce prea mult hormon (hipertiroidism),
- scădere marcată a poftei de mâncare, care duce la scădere în greutate (anorexie),
- afectare a mușchiului inimii (cardiomiopatie),
- dificultăți brusc instalate la respirație (bronhospasm),
- inflamație a pancreasului (pancreatită), vezi punctul 2 „Atenționări și precauții”.
- funcționare anormală a ficatului (afecțiune hepatică, inclusiv hepatită, insuficiență hepatică).

► **Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- descompunerea hematiilor (anemie hemolitică),
- probleme (sindrom sistemic de permeabilitatea capilarelor) la nivelul vaselor mici de sânge (capilare) când sunt administrate medicamente cum este Extavia,
- depresie, anxietate,
- amețeli,
- bătăi rapide, neregulate sau pulsatorii ale inimii (palpitații),
- roșeață și/sau înroșirea feței din cauza dilatării vaselor de sânge (vasodilatație),
- îngustare severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni (hipertensiune arterială pulmonară). S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Extavia,
- greață,
- vărsături,
- diaree,
- erupții trecătoare pe piele, înroșirea feței, durere la nivelul articulațiilor, febră, slăbiciune și alte reacții cauzate de medicament (lupus eritematos indus de medicament),
- tulburări menstruale,
- transpirație.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Extavia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

După preparare soluției trebuie să o utilizați imediat. Totuși, dacă nu puteți face acest lucru, aceasta va rămâne utilizabilă timp de 3 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați că acesta conține particule sau prezintă modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Extavia

- Substanța activă este interferon beta-1b. Fiecare flacon conține 300 micrograme (9,6 milioane UI) interferon beta-1b pe flacon. După reconstituire, fiecare mililitru conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) interferon beta-1b.
- Celelalte componente sunt
 - în pulbere: manitol și albumină umană.
 - în solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Capacul pentru vârful seringii preumplute conține un derivat din cauciuc natural. Prin urmare, capacul vârfului seringii poate conține cauciuc natural.

Cum arată Extavia și conținutul ambalajului

Extavia este o pulbere și un solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.

Pulberea Extavia este ambalată într-un flacon de 3 mililitri.

Solventul este o soluție limpede/incoloră.

Solventul pentru Extavia este ambalat într-o seringă preumplută de 2,25 ml și conține 1,2 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v).

Extavia este disponibil în ambalaje care conțin:

- 5 flacoane de interferon beta-1b și 5 seringi preumplute cu solvent.
- 14 flacoane de interferon beta-1b și 14 seringi preumplute cu solvent.
- 15 flacoane de interferon beta-1b și 15 seringi preumplute cu solvent.
- 14 flacoane de interferon beta-1b și 15 seringi preumplute cu solvent.

- Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 (3x14) flacoane de interferon beta-1b și 42 (3x14) seringi preumplute cu solvent.
- Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 45 (3x15) flacoane de interferon beta-1b și 45 (3x15) seringi preumplute cu solvent.
- Ambalaj multiplu pentru 3 luni care conține 42 (3x14) flacoane de interferon beta-1b și 45 (3x15) seringi preumplute cu solvent.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Anexă: PROCEDURA DE AUTO-ADMINISTRARE

Următoarele instrucțiuni și ilustrații urmăresc să vă explice cum se prepară Extavia pentru injectare și cum să vă injectați singur Extavia. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să respectați fiecare etapă. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor ajuta să învățați procesul de auto-administrare. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum se prepară soluția injectabilă și cum să vă administrați singur injecția.

PARTEA I: INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS

Instrucțiunile cuprind următoarele etape principale:

- A) Indicații generale**
- B) Pregătindu-vă pentru injecție**
- C) Procesul de reconstituire și extragere a soluției injectabile, pas cu pas**
- D) Administrarea manuală a injecției (pentru administrarea injecției cu ajutorul dispozitivului pentru injectare automată ExtaviPro 30G, citiți instrucțiunile de utilizare care însoțesc dispozitivul pentru injectare automată)**

A) Indicații generale

- **Începeți în mod corect!**

Veți descoperi că în decurs de câteva săptămâni, tratamentul dumneavoastră va deveni o componentă firească a rutinei de zi cu zi. Pentru că sunteți la început, următoarele sfaturi vă pot fi utile:

- Stabiliți un spațiu permanent de păstrare, într-un loc convenabil care să nu fie la vederea și îndemâna copiilor, astfel încât Extavia dumneavoastră și celelalte materiale consumabile să fie ușor de găsit.
Pentru detalii privind condițiile de păstrare, vezi secțiunea 5 din prospect, „Cum se păstrează Extavia”.
 - Încercați să vă faceți injecția în același moment al zilei. Astfel vă va fi mai ușor să vă amintiți și să vă programați un interval de timp în care să nu fiți întrerupt.
Pentru mai multe detalii despre cum să utilizați Extavia, vă rugăm să consultați punctul 3 din prospect: „Cum să utilizați Extavia”.
 - Pregătiți fiecare doză numai în momentul în care sunteți gata pentru injecție. După crearea amestecului de Extavia, trebuie să vă administrați imediat injecția (dacă acest medicament nu este utilizat imediat, vezi punctul 5 „Cum se păstrează Extavia”).
- **Sfaturi importante de ținut minte**
 - Fiți consecvent – utilizați acest medicament așa cum este descris la punctul 3 din prospect „Cum să utilizați Extavia”. Verificați întotdeauna dozajul de două ori.
 - Nu lăsați seringile dumneavoastră și cutia pentru eliminarea seringilor la vederea și îndemâna copiilor; dacă este posibil, țineți aceste produse încuiate.
 - Seringile sau acele nu trebuie niciodată refolosite.
 - Utilizați întotdeauna o tehnică de lucru sterilă (aseptică) precum cea descrisă aici.
 - Eliminați întotdeauna seringile utilizate numai în cutia special destinată pentru reziduuri.

B) Pregătindu-vă pentru injecție

• Alegerea unui loc de injecție

Înainte de a vă pregăti pentru injecție, trebuie să decideți locul unde urmează să vă injectați. Acest medicament trebuie injectat în stratul de țesut gras dintre piele și mușchi (adică subcutanat, la aproximativ 8 mm până la 12 mm sub piele). Cele mai bune zone pentru injecție sunt cele laxe și moi, la distanță de articulații, nervi și oase, de exemplu abdomenul, brațul, coapsa și fesele.

Important:

Capacul pentru vârful seringii preumplute conține un derivat din cauciuc natural. Prin urmare, capacul vârfului seringii poate conține cauciuc natural. Dacă sunteți alergic la latex, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Extavia.

Nu utilizați nicio zonă în care simțiți noduri, umflături, noduli tari, durere sau nicio zonă decolorată, crestată, în care pielea arată ca o crustă sau în care este lezată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre acestea sau despre orice alte stări neobișnuite pe care le descoperiți.

Trebuie să schimbați locul injecției la fiecare injecție. Dacă există unele zone care vi se par greu accesibile, veți avea probabil nevoie de un membru al familiei sau de un prieten care să vă ajute cu aceste injecții. Urmați succesiunea descrisă în graficul de la finalul anexei (vezi Partea II „Schimbarea locurilor de injectare”) și veți reveni la zona primei injecții după 8 injecții (16 zile). În acest mod, fiecare zonă are posibilitatea de a se vindeca complet înaintea unei noi injecții.

Vă rugăm să consultați graficul de schimbare a locului injecției de la sfârșitul acestei anexi, pentru a învăța cum să alegeți locul injecției. De asemenea este inclus un model de fișă de înregistrare a medicației (vezi Partea III). Acesta are scopul de a vă oferi o idee privind modul în care puteți ține o evidență a locurilor de injecție și respectiv a datelor.

• Medicament

Veți avea nevoie de medicament:

- 1 flacon de Extavia (cu pulbere pentru soluție injectabilă)
- 1 seringă preumplută cu solvent pentru Extavia (soluție de clorură de sodiu)

Pentru reconstituirea și injectarea medicamentului dumneavoastră, veți avea nevoie să utilizați un kit de administrare ExtaviPro 30G (furnizat separat de medicamentul dumneavoastră) care conține următoarele componente și instrucțiuni privind modul de utilizare:

- Adaptoare pentru flacon pentru utilizare la reconstituirea medicamentului dumneavoastră
- Ace de calibrul 30 pentru injectarea medicamentului dumneavoastră
- Tamponane cu alcool

Veți mai avea nevoie de o cutie specială pentru eliminarea seringilor și acelor folosite.

Acele de calibrul 30 furnizate cu kit-ul de aplicare pentru administrarea acestui medicament pot fi utilizate pentru injecție manuală SAU cu dispozitivul pentru injecție automată ExtaviPro 30G.

Pentru dezinfectia pielii folosiți un dezinfectant corespunzător recomandat de farmacistul dumneavoastră.

C) Procesul de reconstituire și extragere a soluției injectabile, pas cu pas



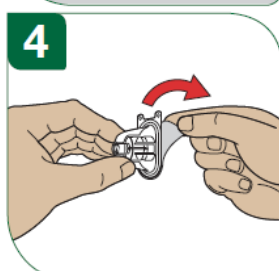
1 - Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun înainte de a începe acest proces.



2 – Scoateți capacul flip-off de pe flaconul de Extavia. Este mai bine să utilizați degetul mare al mâinii deoarece unghia pentru că se poate rupe. Puneți flaconul pe masă.

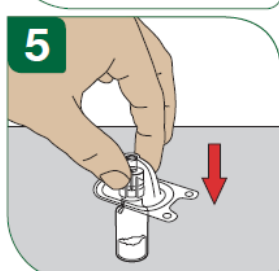


3 - Curățați dopul flaconului cu un tampon cu alcool, mișcând tamponul numai într-o singură direcție. Lăsați tamponul pe dopul flaconului.



4 – Dezlipiți și îndepărtați folia de pe ambajul adaptorului pentru flacon.

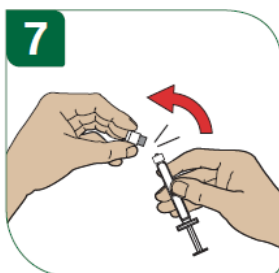
Nu scoateți adaptorul flaconului de pe ambalaj.



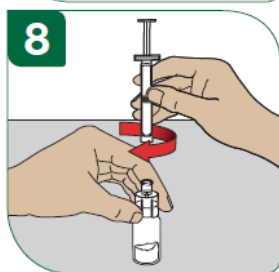
5 – Scoateți tamponul de pe vârful flaconului. Utilizați ambalajul pentru a manevra adaptorul flaconului. Anexați-l flaconului împingând în jos până când adaptorul intră și se prinde pe vârful flaconului.



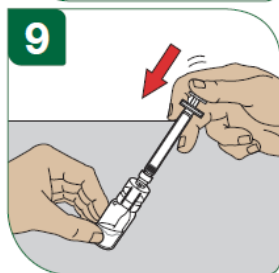
6 – Ținând bine de margini, scoateți și aruncați ambalajul, asigurându-vă că adaptorul flaconului rămâne prins pe flacon.



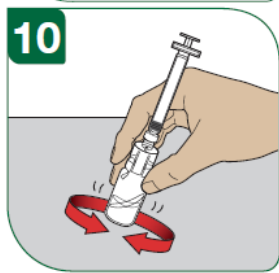
7 - Scoateți seringă preumplută cu solvent din ambalajul acesteia. Rupeți și îndepărtați vârful seringii.
Notă: Aveți grijă să nu atingeți vârful expus al seringii. A nu se împinge tija pistonului.



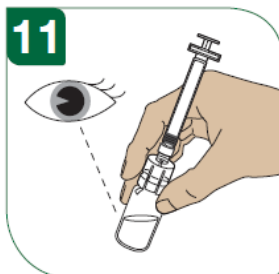
8 - Ținând bine flaconul și adaptorul, înșurubați seringă complet pe adaptorul flaconului.
Seringă și flaconul formează montajul seringă-flacon.



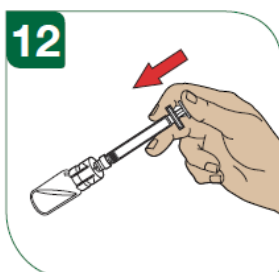
9 – Țineți montajul seringă-flacon înclinat la un unghi mic. Împingeți ușor tija pistonului pentru a permite lichidului să curgă în flacon.
Transferați **tot** solventul în flacon.
Notă: Nu agitați flaconul deoarece se poate produce spumă în exces.



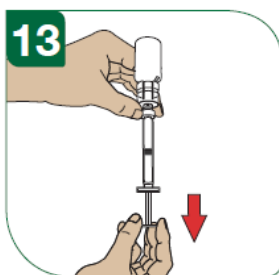
10 - Țineți flaconul între degetul mare și celelalte degete. Învârtiți ușor seringă și flaconul până când pulberea s-a dizolvat complet.
Notă: Nu agitați flaconul.



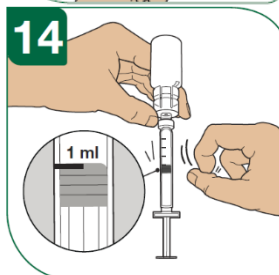
11 - Examinați soluția cu atenție. Aceasta trebuie să fie clară și să nu conțină particule.
Notă: Dacă soluția își modifică culoarea sau conține particule, aruncați-o și începeți de la capăt cu o seringă nouă și un flacon nou din cutia dumneavoastră.
Dacă apare spumă în exces – ceea ce se poate întâmpla în cazul în care flaconul este agitat și răsucit prea puternic – lăsați flaconul în repaus până când spuma dispare.



12 – Asigurați-vă că pistonul stă complet apăsat în interiorul seringii înainte de a trece la pasul următor deoarece acesta se poate mișca.

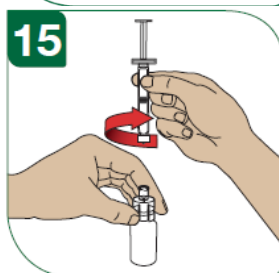


13 - Întoarceți montajul seringă-flacon astfel încât flaconul să se afle deasupra. Trageți ușor tija pistonului până la capăt pentru a aspira toată soluția în seringă.

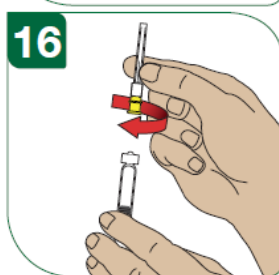


14 - Eliminați orice bulă de aer în exces lovind ușor seringă cu degetul. Împingeți pistonul până la reperul de **1-ml** (sau până la volumul prescris de medicul dumneavoastră).

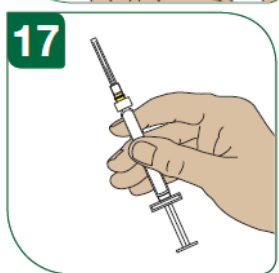
Notă: Poate fi necesară ajustarea poziției pistonului înainte și înapoi de câteva ori pentru a asigura îndepărtarea bulelor de aer și existența a 1 ml de soluție în seringă.



15 - Deșurubați seringă, lăsând adaptorul flaconului pe flacon. Aruncați flaconul și cantitatea neutilizată de soluție în cutia pentru reziduuri.



16 - Scoateți acul din ambalajul său și înșurubați-l cu putere pe vârful seringii.



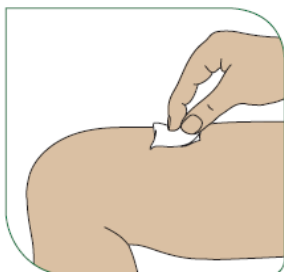
17 – Nu scoateți capacul acului. Acum sunteți pregătit să vă injectați manual sau să utilizați dispozitivul ExtaviPro 30G pentru injectare automată pentru administrarea Extavia.

Păstrarea după reconstituire

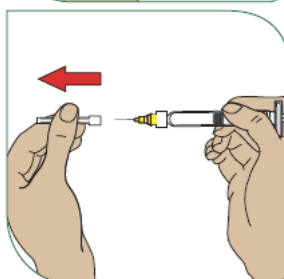
Dacă, din anumite motive, nu puteți să vă injectați imediat Extavia, puteți păstra în frigider soluția reconstituită pentru cel mult 3 ore înaintea utilizării. Nu congelați soluția și nu lăsați să treacă mai mult de 3 ore fără să o injectați. **Dacă au trecut mai mult de 3 ore, aruncați medicamentul și pregătiți o nouă injecție.** Înainte de a vă injecta soluția, încălziți-o ușor ținând seringă sau flaconul în mâini, pentru a evita durerea.

D) Administrarea manuală a injecției (pentru administrarea injecției cu ajutorul unui dispozitiv ExtaviPro 30G pentru injecție automată, citiți instrucțiunile de utilizare care însoțesc dispozitivul pentru injecție automată)

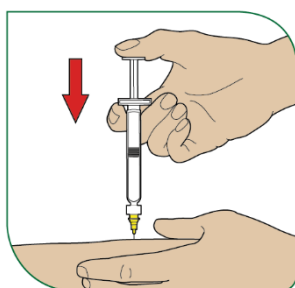
1 - Alegeți un loc pentru injecție (consultați secțiunea „Alegerea unui loc de injecție” și diagramele de la sfârșitul acestui prospect) și notați-o în fișa de înregistrare medicației dumneavoastră.



2 - Utilizați un tampon cu alcool pentru curățarea locului de injecție; lăsați pielea să se usuce la aer. Aruncați tamponul.



3 - Îndepărtați capacul acului prin tragere, și nu prin răsucire.



4 - Dacă este posibil, strângeți ușor pielea în jurul zonei dezinfectate de injecție (pentru a o ridica puțin).

5 - Ținând seringă ca pe un creion sau o săgeată de aruncat la țintă, introduceți acul direct în piele, la un unghi de 90°, cu o mișcare rapidă și fermă.

6 - Injecțai medicamentul (apăsând lent și continuu pistonul până la capăt până când se golește seringă).

7 - Aruncați seringă în cutia pentru reziduuri.

PARTEA II: SCHIMBAREA LOCURILOR DE INJECTARE

Trebuie să alegeți un loc nou pentru fiecare injecție pentru a oferi zonei respective, timpul necesar pentru vindecare și pentru a preveni infectarea. În prima parte a acestei anexe vă sunt oferite indicații privind zonele pe care le puteți alege. Este o idee bună să știți unde va fi făcută injecția înainte de a vă pregăti seringă. Schema prezentată în diagramă vă va ajuta să schimbați corespunzător locurile. De exemplu, dacă vă administrați prima injecție în partea dreaptă a abdomenului, alegeți partea stângă pentru cea de-a doua injecție, apoi mutați-vă pe coapsa dreaptă pentru a treia și tot așa conform diagramei, până când au fost utilizate toate zonele adecvate posibile. Notați-vă unde și când v-ați făcut ultima oară o injecție. O alternativă este reprezentată de notarea locului de injectare pe carnetul de înregistrare a medicației atașat.

Respectând această schemă, veți reveni la prima zonă (de exemplu în partea dreaptă a abdomenului) după 8 injecții (16 zile). Acesta este un Ciclu de Schimbare. În modelul nostru de schemă, fiecare zonă este din nou împărțită din nou în șase locuri de injectare (ceea ce înseamnă că în total sunt cel mult 48 de locuri de injectare), stânga și dreapta; partea superioară, mediană și inferioară a fiecărei zone. Dacă reveniți la o zonă după un Ciclu de Schimbare, alegeți locul de injectare cel mai îndepărtat din cadrul zonei respective. Dacă o zonă devine dureroasă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta în legătură cu alegerea altor locuri pentru injectare.

Graficul de schimbare

Pentru a vă ajuta în schimbarea adecvată a locurilor de injectare, vă recomandăm să țineți o evidență a datelor și locurilor de injectare. Puteți folosi următorul grafic de schimbare.

Treceți pe rând prin fiecare ciclu de schimbare. Fiecare ciclu va fi de 8 injecții (16 zile), plecând de la zona 1 până la zona 8, pe rând. Urmărind această succesiune, fiecare zonă se va putea vindeca complet înainte de a se administra o nouă injecție în același loc.

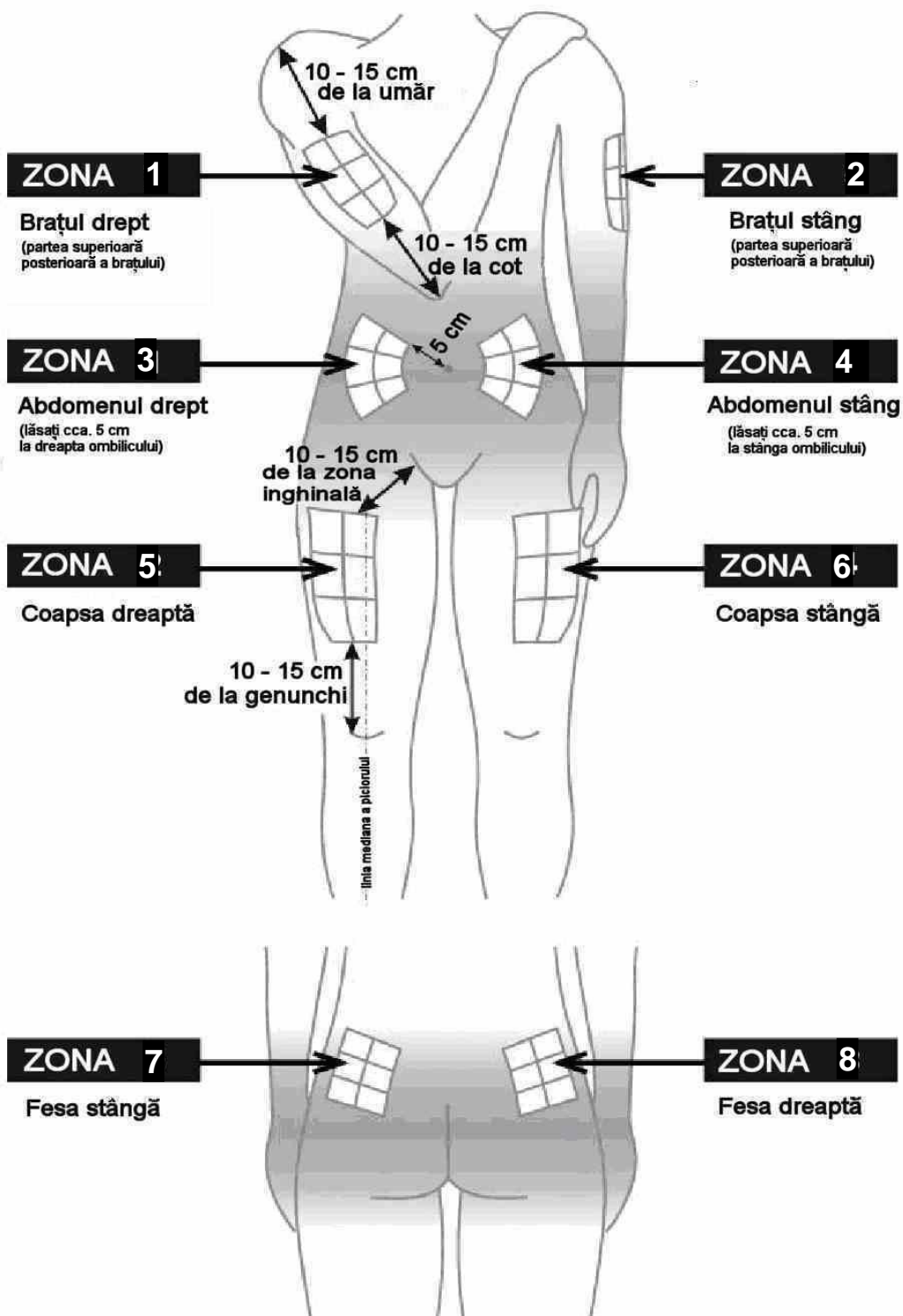
- | | |
|-------------------------------|---|
| Ciclul de schimbare 1: | Partea stângă superioară a fiecărei zone |
| Ciclul de schimbare 2: | Partea dreaptă inferioară a fiecărei zone |
| Ciclul de schimbare 3: | Partea stângă mediană a fiecărei zone |
| Ciclul de schimbare 4: | Partea dreaptă superioară a fiecărei zone |
| Ciclul de schimbare 5: | Partea stângă inferioară a fiecărei zone |
| Ciclul de schimbare 6: | Partea dreaptă mediană a fiecărei zone |

PARTEA III: EXTAVIA Fișă de medicație

Instrucțiuni pentru păstrarea evidenței locurilor și datelor injecțiilor

- Începeți cu prima dumneavoastră injecție (sau cu ultima dumneavoastră injecție, dacă nu sunteți un utilizator nou de Extavia).
- Alegeți un loc de injectare. Dacă ați utilizat deja Extavia, începeți cu zona care nu a fost folosită în timpul ultimului ciclu de schimbare (adică în ultimele 16 zile).
- După efectuarea injecției, notați locul de injectare și data în tabelul din fișa dumneavoastră de înregistrare a injecției (vezi modelul: Evidența locurilor și a datelor de injectare).

SCHEMA DE SCHIMBARE



MODEL DE FIȘĂ DE MEDICAȚIE:

Evidența locurilor și a datelor de injectare

10-15 cm de la umăr

10-15 cm de la cot

5 cm

10-15 cm de la zona inghinală

10-15 cm de la genunchi

linia centrală a piciorului

Brațul drept

04/12	
	20/12

Brațul stâng

06/12	

Abdomenul drept

08/12	

Abdomenul stâng

10/12	

Coapsa dreaptă

12/12	

Coapsa stângă

14/12	

Fesa dreaptă

18/12	

Fesa stângă

16/12	