

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Extavia 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Extavia vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona beta-1b na vialo\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona beta-1b.

\* Pridobljen z gensko tehnologijo iz seva bakterije *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek - bele do belkaste barve.

Vehikel - bistra/brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Extavia je indicirano za zdravljenje:

- bolnikov z enkratnim demielinizacijskim dogodkom, z aktivnim vnetnim procesom, če je dovolj resen, da je potrebno intravensko zdravljenje s kortikosteroidi, če je bila alternativna diagnoza izključena in če je ugotovljeno, da je tveganje za razvoj klinično dokončne multiple skleroze veliko (glejte poglavje 5.1);
- bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo, ki so v zadnjih dveh letih doživeli dva recidiva ali več.
- bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, pri katerih je bolezen aktivna, kar se kaže z recidivi.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Extavia se mora začeti pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega v zdravljenju te bolezni.

#### Odmerjanje

##### Odrasli in mladostniki, stari od 12 do 17 let

Priporočeni odmerek zdravila Extavia je 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.), kolikor ga vsebuje 1 ml pripravljene raztopine (glejte poglavje 6.6), ki ga je treba injicirati subkutano vsak drugi dan.

Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titracija odmerka.

Zdravljenje je treba začeti z odmerkom 62,5 mikrogramov (0,25 ml) subkutano vsak drugi dan, nato pa ga večati do 250 mikrogramov (1,0 ml) vsak drugi dan (glejte Preglednico A). Če se pojavijo resni neželeni učinki, se lahko obdobje titracije prilagodi. Za doseganje ustrezne učinkovitosti je treba doseči odmerek 250 mikrogramov (1,0 ml) vsak drugi dan.

**Preglednica A Razpored titriranja odmerka\***

dan zdravljenja	odmerek	prostornina
1, 3, 5	62,5 mikrogramov	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramov	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramov	0,75 ml
≥19	250 mikrogramov	1,0 ml

\* Če se pojavijo resni neželeni učinki, se lahko obdobje titracije prilagodi.

Optimalni odmerek še ni povsem ugotovljen.

Trenutno ni znano, kako dolgo naj traja zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Za bolnike z recidivno-remitentno multiplo sklerozo obstajajo podatki o spremljanju v kontroliranih kliničnih pogojih za obdobje do 5 let, za bolnike s sekundarno progresivno multiplo sklerozo za obdobje do 3 let. Pri recidivno-remitentni multipli sklerozi je dokazana učinkovitost zdravljenja za prvi dve leti. Razpoložljivi podatki o dodatnih treh letih se skladajo s trajno učinkovitostjo zdravljenja z zdravilom Extavia v celotnem časovnem obdobju.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki nakazuje multiplo sklerozo, je bila učinkovitost dokazana za obdobje treh let.

Zdraviti ni priporočljivo bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so v zadnjih 2 letih doživeli manj kot 2 recidiva, in bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki v zadnjih 2 letih niso imeli aktivne bolezni.

Zdravljenje z zdravilom Extavia je treba končati, če se bolnik ne odzove, npr. če kljub terapiji z zdravilom Extavia stanje po dopolnjeni lestvici statusa invalidnosti (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) 6 mesecev nenehno napreduje ali so v enoletnem obdobju kljub terapiji z zdravilom Extavia potrebni vsaj 3 ciklusi zdravljenja s kortikotropinom (ACTH) ali kortikosteroidi.

#### Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso opravili. Vendar pomankljivi objavljeni podatki kažejo, da je varnostni profil pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, ki so vsak drugi dan subkutano prejeli 8,0 milijonov i.e. zdravila Extavia, podoben varnostnemu profilu, ki so ga opazili pri odraslih. Podatkov o uporabi zdravila Extavia pri otrocih, mlajših od 12 let, ni na voljo, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

#### Način uporabe

Rekonstituirano raztopino je treba injicirati subkutano vsak drugi dan. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hudimi depresivnimi motnjami in/ali samomorilnimi mislimi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Bolezni imunskega sistema

Uporaba citokinov pri bolnikih z obstoječo monoklonsko gamopatijo je povezana z razvojem sindroma sistemske kapilarne krvavitve s simptomi, podobnim šoku in smrtnim izidom.

### Bolezni prebavil

Pri uporabi zdravila Extavia so opažali primere pankreatitisa, ki je bil pogosto povezan s hipertrigliceridemijo.

### Bolezni živčevja

Zdravilo Extavia morate previdno uporabljati pri bolnikih s predhodnimi ali trenutnimi depresivnimi motnjami, zlasti pri tistih, ki so že imeli samomorilna razmišljanja (glejte poglavje 4.3). Znano je, da sta depresija in samomorilno razmišljanje med bolniki z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferona pogostejša. Bolnikom, ki dobivajo zdravilo Extavia, je treba naročiti, naj o morebitnih simptomih depresije ali samomorilnega razmišljanja nemudoma obvestijo zdravnika, ki je predpisal zdravilo. Depresivne bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Extavia natančno nadzirati in ustrezno zdraviti. V poštev pride prekinitve zdravljenja z zdravilom Extavia (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

Zdravilo Extavia je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov in bolnikih, ki dobivajo antiepileptična zdravila, zlasti pri tistih, pri katerih epilepsija z antiepileptičnimi zdravili ni ustrezno obvladana (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravilo vsebuje človeški albumin in zato obstaja potencialno tveganje za prenos virusnih bolezni. Tveganja za prenos Creutzfeld-Jakobove bolezni (CJD) ni možno izključiti.

### Laboratorijski testi

Pri bolnikih z anamnezo motenega delovanja ščitnice so priporočljive redne preiskave delovanja ščitnice, kot je klinično indicirano.

Poleg laboratorijskih preiskav, ki se običajno uporabljajo pri spremljanju bolnikov z multiplo sklerozo, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Extavia, ob rednih presledkih med zdravljenjem ter, če ni kliničnih simptomov, občasno po zdravljenju, priporočljivo opraviti celotno krvno sliko, diferencialno krvno sliko levkocitov, število trombocitov in biokemične krvne preiskave, vključno s preizkusi delovanja jeter (npr. aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), in  $\gamma$ -glutamilttransferaza).

Pri bolnikih z anemijo, trombocitopenijo ali levkopenijo (samo ali v kateri koli kombinaciji) bo morda potrebno pozornejše spremljanje celotne krvne slike, diferencialne krvne slike in števila trombocitov. Pri bolnikih, pri katerih pride do nevtropenije, je treba pozorno spremljati povišano telesno temperaturo ali pojav okužb. Obstajajo poročila o trombocitopeniji z izrazitim zmanjšanjem števila trombocitov.

## Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med kliničnimi preskušnji so se pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Extavia, zelo pogosto pojavila asimptomatska zvišanja serumskih transaminaz, ki so bila večinoma blaga in prehodna. Tako kot pri drugih interferonih beta so bili tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Extavia, opisani primeri hude okvare jeter, vključno s primeri odpovedi jeter. Najresnejši učinki so se pogosto pojavili pri bolnikih, ki so dobivali še druga zdravila ali snovi z znanimi hepatotoksičnimi učinki in pri bolnikih s sočasnimi boleznimi (npr. metastatsko maligno boleznijo, hudo okužbo in sepso, zlorabo alkohola).

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okvare jeter. Zvišanje serumskih transaminaz zahteva skrbno nadziranje in preiskavo. Če se transaminaze pomembno zvišajo ali če jih spremljajo klinični simptomi zlatenice, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Extavia. V odsotnosti kliničnih znakov okvare jeter in po normalizaciji jetrnih encimov je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z ustreznim nadaljnjim spremljanjem jetrnega delovanja.

## Trombotična mikroangiopatija (TMA) in hemolitična anemija

Pri zdravilih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Pri uporabi zdravil z interferonom beta so poročali tudi o primerih hemolitične anemije, ki ni bila povezana s TMA, kar vključuje imunsko hemolitično anemijo. Poročali so o življenjsko ogrožujočih in smrtnih primerih. O primerih TMA in/ali hemolitične anemije so poročali ob različnih časih v poteku zdravljenja, lahko se pojavijo po več tednih ali več letih po začetku zdravljenja z interferonom beta. Če je diagnosticirana TMA in/ali hemolitična anemija in gre za sum na povezavo z uporabo zdravila Extavia, je potrebno takojšnje zdravljenje (v primeru TMA je treba razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Extavia.

## Bolezni sečil

Pri uporabi interferona beta pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo, je treba biti previden, bolnike pa pazorno spremljati.

## Nefrotski sindrom

V času zdravljenja z interferonom beta so poročali o primerih nefrotskega sindroma z različnimi osnovnimi nefropatijami, med katerimi so kolapsna fokalna segmentna glomeruloskleroza, sindrom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativni glomerulonefritis in membranska glomerulopatija. O teh neželenih učinkih so poročali ob različnih časih v poteku zdravljenja, lahko se pojavijo tudi po več letih zdravljenja z interferonom beta. Priporočeno je redno spremljanje zgodnjih znakov oziroma simptomov, kot so edemi, proteinurija in zmanjšana ledvična funkcija, zlasti pri bolnikih s povečanim tveganjem za ledvične bolezni. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje, treba pa je razmisliti tudi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Extavia.

## Srčne bolezni

Zdravilo Extavia je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo že obstoječe bolezni srca. Pri bolnikih z obstoječimi pomembnimi srčnimi boleznimi, kot so kongestivna srčna odpoved, bolezen koronarnih arterij ali aritmija, je treba spremljati poslabšanje bolezni srca, zlasti pri začetku zdravljenja z zdravilom Extavia.

Zdravilo Extavia nima znane neposredne toksičnosti za srce, vendar je lahko kompleks gripi podobnih simptomov, povezan z uporabo interferonov, za bolnike z obstoječo pomembno boleznijo srca stresen. V obdobju trženja so prejeli zelo redka poročila o prehodnem poslabšanju bolezni srca na začetku zdravljenja z zdravilom Extavia pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca.

Poročali so o primerih kardiomiopatije. Če sumite na povezavo z uporabo zdravila Extavia, je treba zdravljenje prekiniti.

### Preobčutljivostne reakcije

Lahko pride do resnih preobčutljivostnih reakcij (hude akutne reakcije, kot je bronhospazem, anafilaksa in urtikarija). Če so reakcije hude, je treba zdravljenje z zdravilom Extavia prekiniti in ustrezno ukrepati.

### Reakcije na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Extavia, so poročali o reakcijah na mestu injiciranja, kar vključuje okužbo na mestu injiciranja in nekrozo na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Nekroza na mestu injiciranja je lahko razširjena in lahko zajame mišično fascijo in maščevje, kar lahko povzroči nastanek brazgotin. Za zdravljenje je včasih potrebno čiščenje in redkeje presaditev kože, zdravljenje pa lahko traja do 6 mesecev.

Če bolnik opazi poškodbo kože, ki je lahko povezana z otekanjem ali vlaženje na mestu injiciranja, mu je treba svetovati, da se pred nadaljevanjem injiciranja zdravila Extavia posvetuje z zdravnikom.

Če ima bolnik več lezij, je treba zdravljenje z zdravilom Extavia do njihove zacelitve prekiniti. Če nekroza ni preveč razširjena, lahko bolniki s posameznimi lezijami nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Extavia, ker je pri nekaterih bolnikih med jemanjem zdravila Extavia prišlo do celjenja nekroze na mestu injiciranja.

Za zmanjšanje tveganja za okužbo na mestu injiciranja oziroma nekrozo na mestu injiciranja, je treba bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja,
- pri vsakem odmerku zamenjajo mesto injiciranja.

Pogostnost reakcij na mestu injiciranja se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja. V ključni študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so avtoinjektor uporabili pri večini bolnikov. Reakcije na mestu injiciranja in nekroze so v tej študiji opazili redkeje kot v drugih ključnih študijah.

Bolnikov postopek samoinjiciranja je treba redno kontrolirati, zlasti če so se pojavile reakcije na mestu aplikacije.

### Imunogenost

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih, obstaja možnost nastanka imunogenosti. Za spremljanje nastanka protiteles proti zdravilu Extavia so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih vsake 3 mesece odvzeli vzorce seruma.

V različnih nadzorovanih kliničnih preskušanjih se je pri 23 % do 41 % bolnikov pojavila nevtralizacijska aktivnost interferona beta-1b v serumu, ki so jo potrdili z vsaj dvema zaporednima pozitivnima titroma. Od 43 % do 55 % teh bolnikov je med poznejšim opazovalnim obdobjem posameznega preskušanja prišlo do konverzije v stabilni antigensko negativni status (na osnovi dveh zaporednih negativnih titrov).

Pojav nevtralizirajoče aktivnosti je povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti, le kar zadeva recidivno aktivnost. Nekatere analize kažejo, da bi bil ta učinek lahko bolj izrazit pri bolnikih z višjim titrom nevtralizirajoče aktivnosti.

V študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so nevtralizacijsko aktivnost, izmerjeno vsakih 6 mesecev, opazili vsaj enkrat pri 32 % (89) bolnikov, ki so takoj prejeli zdravilo Extavia. 60 % (53) od teh bolnikov se je v petletnem obdobju vrnilo na negativni status glede na zadnjo dostopno meritev. V tem obdobju je bil razvoj nevtralizacijske aktivnosti povezan s pomembnim povečanjem novo aktivnih lezij in prostornine lezij T2 pri slikanju z magnetno resonanco, ni pa kazalo, da bi bil povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti (glede na čas do klinično dokončne multiple skleroze (clinically definite multiple sclerosis [CDMS]), čas do potrjenega napredovanja na lestvici EDSS in pogostnost recidivov).

Pojav nevtralizacijske aktivnosti ni bil povezan z novimi neželenimi učinki.

*In vitro* je dokazano, da zdravilo Extavia navzkrižno reagira z naravnim interferonom beta, vendar to ni raziskano *in vivo*; klinični pomen tega ni gotov. Podatkov o bolnikih, pri katerih se je razvila nevtralizacijska aktivnost in so dokončali zdravljenje z zdravilom Extavia, je malo in so nedokončni.

Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja mora temeljiti na kliničnem poteku bolezni, ne pa na prisotnosti nevtralizirajoče aktivnosti.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Osebe s preobčutljivostjo na lateks

Snemljiv pokrovček napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Extavia vsebuje derivat naravnega lateksa. V pokrovčku sicer niso našli samega naravnega lateksa, vendar varnosti uporabe napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Extavia niso proučevali pri osebah, ki so preobčutljive na lateks, in tako obstaja možnost tveganja za preobčutljivostne reakcije, ki je ni mogoče povsem izključiti.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Učinek uporabe 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) zdravila Extavia vsak drugi dan na presnovo zdravil pri bolnikih z multiplo sklerozo ni znan. Bolniki, ki so dobivali zdravilo Extavia, so dobro prenašali zdravljenje recidivov s kortikosteroidi oz. ACTH, ki je trajalo do 28 dni.

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj zdravila Extavia pri bolnikih z multiplo sklerozo ni priporočljivo uporabljati skupaj z drugimi imunomodulatorji (razen kortikosteroidov ali ACTH).

Poročali so, da interferoni pri ljudeh in živalih zmanjšajo aktivnost jetrnih encimov, odvisnih od citokromalnega sistema P450. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Extavia in zdravil, ki imajo ozek terapevtski indeks in katerih očistek je v največji meri odvisen od jetrnega citokromalnega sistema P450 npr.: antiepileptiki. Dodatna previdnost je potrebna ob sočasni uporabi katerega koli zdravila, ki vpliva na hematopoetski sistem.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1000 izidov nosečnosti) iz registra izpostavljenosti nosečnic interferonu beta, nacionalnih registrov in izkušenj uporabe po prihodu zdravila na trg ne kaže, da bi izpostavljenost zdravilu pred spočetjem oziroma v prvem trimesečju nosečnosti povečevala tveganje za pomembne prirojene nepravilnosti.

Podatki o izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti so pri tem nezanesljivi, saj so podatke zbirali v času, ko je bila uporaba interferona beta v času nosečnosti kontraindicirana, tako da so zdravljenje večinoma prekinili, ko so odkrili in/ali potrdili nosečnost. Izkušnje z izpostavljenostjo zdravilu v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Na osnovi podatkov iz študij na živalih (glejte poglavje 5.3) obstaja možnost povečanega tveganja za spontani splav. Na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče ustrezno ovrednotiti tveganja za spontani splavi pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene interferonu beta, podatki pa zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Extavia v času nosečnosti.

### Dojenje

Na osnovi omejenega obsega razpoložljivih podatkov o prehajanju interferona beta-1b v materino mleko in kemijskih oziroma fizioloških lastnosti interferona beta je mogoče domnevati, da je količina interferona beta-1b, ki se izloči v materino mleko, zanemarljivo majhna. Škodljivih učinkov na dojenega novorojenčka/otroka ni pričakovati.

Zdravilo Extavia se lahko uporablja med dojenjem.

### Plodnost

Raziskave o plodnosti niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Z zdravilom Extavia povezani neželeni učinki na osrednje živčevje bi pri dovetnih bolnikih lahko vplivali na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenijo. Najpogostejši neželeni učinki so kompleks gripi podobnih simptomov (zvišana telesna temperatura, mrzlica, artralgiya, splošno slabo počutje, potenje, glavobol ali mialgija), do katerih pride predvsem zaradi farmakoloških učinkov zdravila in reakcij na mestu aplikacije. Po uporabi zdravila Extavia pogosto pride do reakcij na mestu aplikacije. Z uporabo 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) zdravila Extavia so statistično pomembno povezane naslednje reakcije: rdečica, otekanje, sprememba barve, vnetje, bolečina, preobčutljivost, okužba, nekroza in nespecifične reakcije.

Med najbolj resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, sta trombotična mikroangiopatija (TMA) in hemolitična anemija.



Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titracija odmerka, da bi povečali toleranco za zdravilo Extavia (glejte poglavje 4.2). Bolezenski znaki podobni gripi se lahko zmanjšajo z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pogostnost reakcij na mestu aplikacije se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja.

#### Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Spodnja seznama neželenih učinkov temeljita na poročilih iz kliničnih raziskav in iz nadzora v obdobju trženja zdravila Extavia (zelo pogosti  $\geq 1/10$ , pogosti  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , občasni  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , redki  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ , zelo redki  $< 1/10\ 000$ ). Za opis posameznega neželenega učinka skupaj z njegovimi sinonimi in podobnimi stanji je uporabljen najbolj ustrezen izraz po klasifikaciji MedDRA.

**Preglednica 1** Neželeni učinki zdravila na osnovi podatkov iz kliničnih raziskav in tisti, ki so jih odkrili v času postmarketinškega nadzora (znane pogostnosti so izračunane iz združenih podatkov več kliničnih študij n=1093)

Organski sistem	zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	občasni ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	redki ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	pogostnost neznana
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	zmanjšano število limfocitov ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , zmanjšano število levkocitov ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , zmanjšano absolutno število nevtrofilcev ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup>	limfadenopatija, anemija	trombocitopenija	trombotična mikroangiopatija <sup>d</sup> , vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom <sup>b</sup>	hemolitična anemija <sup>a/d</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				anafilaktične reakcije	sindrom zvečane prepustnosti kapilar pri že prisotni monoklonski gamopatiji <sup>a</sup>
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>		hipotiroidizem		hipertiroidizem, motnje ščitnice	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa	povečana vrednost trigliceridov v krvi	anoreksija <sup>a</sup>	
<b>Psihiatrične motnje</b>		stanje zmedenosti	poskus samomora (glejte tudi poglavje 4.4), emocionalna labilnost		depresija, tesnoba
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, nespečnost		konvulzije		omotica
<b>Srčne bolezni</b>		tahikardija		kardiomiopatija <sup>a</sup>	palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>		hipertenzija			vazodilatacija

<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispneja		bronhospazem <sup>a</sup>	pljučna arterijska hipertenzija <sup>c</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu			pankreatitis	navzea, bruhanje, diareja
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	povečane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT >5-kratna izhodiščna vrednost) <sup>e</sup>	povečane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST >5-kratna izhodiščna vrednost) <sup>e</sup> , povečane vrednosti bilirubina v krvi	povečane vrednosti gamaglutamil-transferaze, hepatitis	poškodba jeter, odpoved jeter <sup>a</sup>	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj, kožne spremembe	urtikarija, srbenje, alopecija	razbarvanje kože		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mialgija, hipertoniija, artralgiija				z zdravili povzročeni eritematozni lupus
<b>Bolezni sečil</b>	nuja za mokrenje		nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (glejte poglavje 4.4) <sup>a, b</sup>		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		menoragija, impotenca, metroragija			menstruacijske motnje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	reakcije na mestu injiciranja (različne vrste <sup>f</sup> ), kompleks gripi podobnih simptomov <sup>g</sup> , bolečine, zvišana telesna temperatura, mrazenje, periferni edemi, astenija	nekroza na mestu injiciranja, bolečine v prsni, splošno slabo počutje			potenje

<sup>a</sup> neželeni učinki, o katerih so poročali samo v obdobju trženja zdravila

<sup>b</sup> označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta (glejte poglavje 4.4)

<sup>c</sup> velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte “Pljučna arterijska hipertenzija” spodaj

<sup>d</sup> poročali so o življenjsko ogrožujočih in smrtnih primerih

<sup>e</sup> nenormalen izvid laboratorijske preiskave

<sup>f</sup> reakcije na mestu injiciranja (različne vrste) sestavljajo vsi neželeni pojavi na mestu injiciranja (razen nekroze na mestu injiciranja), kot so atrofija na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, okužba na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja in reakcija na mestu injiciranja

<sup>g</sup> ‘kompleks gripi podobnih simptomov’ označuje gripozni sindrom in/ali kombinacijo najmanj dveh od naslednjih neželenih pojavov: zvišana telesna temperatura, mrazenje, mialgija, splošno slabo počutje, potenje

## Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, tudi več let po začetku zdravljenja z interferonom beta.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Interferon beta-1b so dajali odraslim bolnikom z rakom v individualnih odmerkih do 5,500 mikrogramov (176 milijonov i.e.) intravensko trikrat na teden in pri tem ni prišlo do resnih neželenih učinkov, ki bi ogrožali vitalne funkcije.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB08

Interferoni spadajo v družino citokinov, ki so naravne beljakovine. Njihova molekulska masa je od 15 000 do 21 000 daltonov. Znale so tri glavne skupine interferonov: alfa, beta in gama. Interferoni alfa, beta in gama imajo prekrivajoče se, vendar med seboj različno biološko delovanje. Delovanje interferona beta-1b je omejeno na vrsto, zato najrelevantnejše informacije o farmakologiji interferona beta-1b izvirajo iz raziskav človeških celic v kulturah in iz *in vivo* študij pri ljudeh.

### Mehanizem delovanja

Dokazano je, da interferon beta-1b deluje protivirusno in imunoregulacijsko. Mehanizmi, prek katerih deluje pri multipli sklerozi, niso povsem pojasnjeni. Znano pa je, da se tiste lastnosti interferona beta-1b, ki spreminjajo biološki odziv, posredujejo prek njegovih interakcij s specifičnimi celičnimi receptorji na površini človeških celic. Vezava interferona beta-1b na te receptorje izzove ekspresijo številnih genskih produktov, ki veljajo za mediatorje biološkega delovanja interferona beta-1b. Številne takšne produkte so izmerili v serumski in celični frakciji krvi bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1b. Interferon beta-1b zmanjšuje vezavno afiniteto receptorja interferona gama in povečuje njegovo internalizacijo in degradacijo. Poleg tega interferon beta-1b okrepi zaviralno (supresorsko) delovanje mononuklearnih celic v periferni krvi.

### Klinična učinkovitost in varnost

O vplivu zdravila Extavia na srce in ožilje, dihala in delovanje endokrinih organov ni bilo posebnih raziskav.

### Recidivno-remitentna multipla skleroza (RRMS)

Opravljen je bila ena kontrolirana klinična raziskava zdravila Extavia pri bolnikih z recidivno-remitentno multipla skleroza, ki so lahko hodili brez pomoči (izhodiščni EDSS 0 do 5,5). Bolniki, ki so dobivali zdravilo Extavia, so imeli redkejšo (30 %) in manj hude klinične recidive in manj hospitalizacij zaradi bolezni. Poleg tega se je podaljšalo obdobje brez recidiva. Ni dokazov, da bi zdravilo Extavia vplivalo na trajanje recidivov ali na simptome med recidivi, in opazili niso nobenega pomembnega vpliva na napredovanje bolezni pri recidivno-remitentni multipli sklerozi.

### Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)

Narejeni sta bili dve kontrolirani klinični raziskavi z zdravilom Extavia, ki sta skupaj zajeli 1.657 bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (izhodiščni EDSS 3 do 6,5, tj. bolniki so lahko hodili). Bolnikov z blago boleznijo in bolnikov, nezmožnih hoje, niso proučevali. Izsledki obeh raziskav niso konsistentni, kar zadeva primarno končno točko do potrjenega napredovanja, ki pomeni odlog napredovanja invalidnosti.

Prva od njiju je pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Extavia, ugotovila statistično značilen odlog do napredovanja invalidnosti (razmerje tveganja = 0,69, 95 % interval zaupanja (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , kar ustreza 31 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Extavia) in do priklenjenosti na voziček (razmerje tveganja = 0,61, 95 % interval zaupanja (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , kar ustreza 39 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Extavia). Ta vpliv se je nadaljeval med obdobjem opazovanja do 33 mesecev. Učinek zdravljenja se je pojavil pri bolnikih z vsemi raziskovanimi stopnjami invalidnosti in neodvisno od recidivne aktivnosti.

V drugi raziskavi zdravila Extavia pri sekundarno progresivni multipli sklerozi niso opazili odloga do napredovanja invalidnosti. Obstajajo dokazi, da so imeli bolniki v tej raziskavi v celoti manj aktivno bolezen kot v omenjeni prvi raziskavi pri sekundarno progresivni multipli sklerozi.

Z retrospektivno metaanalizo podatkov obeh raziskav so ugotovili statistično značilen celotni učinek zdravljenja ( $p=0,0076$ ; 8,0 milijonov i.e. zdravila Extavia v primerjavi z vsemi bolniki na placebo).

Retrospektivne analize v podskupinah so pokazale, da je učinek zdravljenja na napredovanje invalidnosti najverjetnejši pri bolnikih, ki imajo aktivno bolezen, preden se začne zdravljenje (razmerje tveganja = 0,72, 95 % interval zaupanja (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , kar ustreza 28 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Extavia pri bolnikih z recidivi ali izrazitim napredovanjem EDSS; 8,0 milijonov i.e. zdravila Extavia v primerjavi z vsemi bolniki na placebo). Te retrospektivne analize podskupin so pokazale, da lahko recidivi in izrazito napredovanje EDSS (EDSS>1 točko ali >0,5 točke pri EDSS>=6 v zadnjih dveh letih) pomagajo odkriti bolnike z aktivno boleznijo.

V obeh preskušanjih se je pogostnost kliničnih recidivov zmanjšala (30 %) pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki so dobivali zdravilo Extavia. Dokazov, da zdravilo Extavia vpliva na trajanje recidivov, ni.

### Enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom in izvidi magnetno resonančnega slikanja (MRI - *Magnetic Resonance Imaging*), ki kažejo na multiplo sklerozo (vsaj dve klinično tihi leziji na T2-poudarjenem magnetnoresonančnem slikanju) so opravili kontrolirano klinično preskušanje. Vključili so bolnike z monofokalnim (bolnike s kliničnimi znaki ene lezije osrednjega živčevja) in multifokalnim (bolnike s kliničnimi znaki vsaj dveh lezij osrednjega živčevja) začetkom bolezni. Izključena je morala biti kakršna koli bolezen, ki bi boljše ustrezala bolnikovim znakom in simptomom. Ta študija je imela dva dela: s placebom kontroliranemu prvemu delu je sledil vnaprej načrtovan kontrolni del študije. S placebom kontroliran del je trajal 2 leti oziroma do razvoja klinično dokončne multiple skleroze (CDMS - *clinically definite multiple sclerosis*) pri posameznem bolniku, če je ta nastopil prej kot v dveh letih. Po zaključku s placebom kontroliranega dela študije so bolnike vključili v vnaprej načrtovan kontrolni del študije z zdravilom Extavia, da bi ocenili učinke takojšnjega začetka zdravljenja z zdravilom Extavia v primerjavi z odloženim začetkom zdravljenja. Med seboj so primerjali bolnike, ki so bili na začetku naključno razvrščeni na zdravilo Extavia ("skupina s takojšnjim zdravljenjem") ali pa na placebo ("skupina z odloženim zdravljenjem"). Bolniki in preiskovalci niso vedeli, v katero skupino so bili bolniki razvrščeni v začetnem delu.

V delu študije, ki je bil kontroliran s placebom, je zdravilo Extavia statistično in klinično pomembno upočasnilo napredek od prvega kliničnega dogodka do klinično dokončne multiple skleroze (CDMS). Zmanjšanje tveganja je bilo 47-odstotno (razmerje tveganja = 0,53, interval zaupanja = 95 % (0,39, 0,73),  $p < 0,0001$ ). V dveletnem obdobju trajanja študije se je CDMS pojavil pri 45 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, in pri 28 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Extavia (metoda Kaplan-Meier). Zdravilo Extavia je podaljšalo čas do CDMS za 363 dni, od 255 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, na 618 dni pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Extavia (na temelju 25. percentila). Ta učinek zdravljenja je bilo še vedno mogoče opaziti po dodatnem letu spremljanja, ko je bilo zmanjšanje tveganja 41-odstotno (razmerje tveganja=0,59, 95 % interval zaupanja (0,42, 0,83),  $p=0,0011$ ). V triletnem trajanju študije je do CDMS prišlo pri 51 % bolnikov v skupini z odloženim zdravljenjem v primerjavi s 37 % v skupini s takojšnjim zdravljenjem (po metodi Kaplan-Meier). Ohranjen učinek zdravljenja so opažali kljub temu, da je večina bolnikov iz skupine s placebom v tretjem letu študije jemala zdravilo Extavia.

Robustnost učinka zdravljenja je pokazala tudi upočasnitev napredovanja v multiplo sklerozo po merilih po McDonaldu. V dveh letih je bilo tveganje 85-odstotno v skupini s placebom in 69-odstotno v skupini z zdravilom Extavia (razmerje tveganja = 0,57, interval zaupanja = 95 % (0,46, 0,71),  $p < 0,00001$ ).

Po treh letih je vnaprej načrtovana vmesna analiza pokazala napredovanje na lestvici EDSS (potrjeno večja ocena na lestvici EDSS za 1,0 ali več, v primerjavi z izhodiščno) pri 24 % bolnikov v skupini z odloženim zdravljenjem v primerjavi s 16 % bolnikov v skupini s takojšnjim zdravljenjem [razmerje tveganja 0,6, 95 % interval zaupanja (0,39, 0,92),  $p = 0,022$ ]. Podatki ne dokazujejo koristi glede napredovanja invalidnosti pri večini bolnikov, ki so prejeli "takojšnje" zdravljenje. Bolnike še naprej spremljajo, da bi pridobili nadaljnje podatke. Po merilih ocene sposobnosti pri multipli sklerozi (FAMS - *Functional Assessment of MS*) niso opažali izboljšanja kakovosti življenja, ki bi ga lahko pripisali zdravilu Extavia.

Analiza podskupin glede na izhodiščne dejavnike je pokazala dokaze o učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah. Pomembne učinke so dosegli tudi pri bolnikih z manj diseminirano in manj aktivno boleznijo v času prvega dogodka. Tveganje za napredovanje do CDMS v dveh letih pri bolnikih z monofokalnim začetkom je bilo pri placebu 47 % in 24 % pri zdravilu Extavia, brez ojačitve z gadolinijem (Gd) 41 % in 20 %, z manj kot 9 lezij T2 39 % in 18 %. Nadaljnja analiza podskupin kaže na veliko tveganje za napredovanje do CDMS v 2 letih pri monofokalnih bolnikih z vsaj 9 lezijami T2 (55-odstotno tveganje pri placebu, 26 % z zdravilom Extavia) ali ojačanjem z Gd (63 % proti 33 %). Pri multifokalnih bolnikih je bilo tveganje za CDMS neodvisno od izhodiščnih rezultatov preiskav MRS. Ti bolniki imajo veliko tveganje za nastanek CDMS, zaradi diseminacije bolezni, za katere dajejo dokaze klinična preskušanja. Vendar je dolgotrajen učinek zgodnjega zdravljenja z zdravilom Extavia neznan tudi pri teh podskupinah z velikim tveganjem, kajti študija je bila namenjena ocenjevanju časa do CDMS, ne pa dolgotrajnega razvoja bolezni. Poleg tega do sedaj ni dobro utemeljene opredelitve bolnika z velikim tveganjem. Vendar je sprejemljivejši konzervativen pristop, to pomeni vsaj 9 hiperintenzivnih lezij T2 v prvi preiskavi in vsaj ena nova T2 ali ena nova lezija po ojačanjem z Gd v naslednji preiskavi, ki je izvedena vsaj 1 mesec po prvi preiskavi. V vsakem primeru je treba možnost zdravljenja upoštevati le pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom je bilo zdravljenje z zdravilom Extavia dobro sprejeto, na kar kaže veliko število bolnikov, ki so zaključili preskušanje (92,8 % v skupini, ki je prejela zdravilo Extavia). Da bi povečali toleranco na zdravilo Extavia, so v študiji pri bolnikih s prvim kliničnim dogodkom odmerek titrirali, na začetku zdravljenja pa so uporabili nesteroidna protivnetna zdravila. Poleg tega so pri večini bolnikov ves čas trajanja študije uporabili avtoinjektor.

#### RRMS, SPMS in enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje multiplo sklerozo

V vseh študijah multiple skleroze je zdravilo Extavia učinkovito zmanjšalo aktivnost bolezni (akutno vnetje v osrednjem živčevju in trajne spremembe tkiva), merjeno z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS). Razmerje med bolezensko aktivnostjo multiple skleroze, merjeno z MRS, in kliničnim izidom trenutno ni povsem jasno.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracijo zdravila Extavia v serumu so pri bolnikih in prostovoljcih spremljali z ne povsem specifičnim biološkim preizkusom. Največjo koncentracijo v serumu okrog 40 i.e./ml so izmerili od 1 do 8 ur po subkutani injekciji 500 mikrogramov (16,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b. Na temelju različnih raziskav je bil ocenjeni povprečni očistek največ 30 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, razpolovni čas dispozijske faze iz seruma pa 5 ur.

Injiciranje zdravila Extavia vsak drugi dan ne povzroči povečanja koncentracije v serumu in kot kaže, se farmakokinetika med zdravljenjem ne spremeni.

Absolutna biološka uporabnost subkutano uporabljenega interferona beta-1b je bila 50 %.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij akutne toksičnosti niso izvedli. Ker se glodalci ne odzovejo na človeški interferon beta, so študije ponavljajočih odmerkov naredili na opicah rhesus. Opažali so prehodno hipertermijo, pomembno povečanje števila limfocitov in pomembno zmanjšanje števila trombocitov in segmentiranih nevtrofilcev.

Dolgoročnih študij niso izvajali. Reprodukcijske študije pri opicah rhesus so razkrile maternalno toksičnost in povečano pogostost splavov, ki sta povzročila prenatalno umrljivost. Med preživelimi živalmi niso opazili malformacij.

Raziskav o plodnosti ni bilo. Vpliva na estrusni cikel opic niso ugotovili. Izkušnje z drugimi interferoni nakazujejo možnost okvare moške in ženske plodnosti.

V eni sami študiji genotoksičnosti (Amesov test) niso opazili mutagenega učinka. Študije karcinogenosti ni bilo. Test celične transformacije *in vitro* ni pokazal tumorogenega potenciala.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Prašek

humani albumin  
manitol (E421)

#### Vehikel

natrijev klorid  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s priloženim vehiklom, ki je omenjen v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Stabilnost po pripravi je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

### Prašek

3 ml viala (prozorno steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume (tip I) in zaporko iz aluminija vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijona i.e.) rekombinantnega interferona beta-1b v prašku.

### Vehikel

2,25 ml odmerna napolnjena injekcijska brizga (z odmernimi oznakami za 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml in 1,0 ml) (steklo tipa I) z 1,2 ml vehikla.

### Velikosti pakiranja

- pakiranje, ki vsebuje 5 vial s praškom in 5 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- pakiranje, ki vsebuje 14 vial s praškom in 14 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- pakiranje, ki vsebuje 15 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- pakiranje, ki vsebuje 14 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
  
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 (3x14) vial s praškom in 42 (3x14) napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 45 (3x15) vial s praškom in 45 (3x15) napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 (3x14) vial s praškom in 45 (3x15) napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pokrovček napolnjene injekcijske brizge vsebuje derivat naravnega lateksa. Pokrovček bi lahko zato vseboval naravni lateks, s katerim osebe, ki so preobčutljive na to snov, ne smejo priti v stik.

### Rekonstitucija

Za rekonstitucijo praška je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in iglo ali adapter z iglo za vialo ter vbrizgati 1,2 ml vehikla (raztopina natrijevega klorida, 5,4 mg/ml (0,54 %) raztopina za injekcije) v vialo z zdravilom Extavia. Prašek je treba raztopiti popolnoma, brez pretresanja. Za odmerjanje 250 mikrogramov zdravila Extavia, je treba po rekonstituciji potegniti 1,0 mililiter raztopine iz vialo v brizgo.

### Pregled pred uporabo

Pripravljeno zdravilo je treba pred uporabo pregledati. Pripravljeno zdravilo je brezbarvno do rumenkasto in rahlo opalescentno do opalescentno.

Če zdravilo vsebuje delce ali je obarvano, se ga ne sme uporabiti, temveč ga je treba zavreči.

## Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/454/008-014

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. maj 2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2013

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Dunaj  
Avstrija

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Ciklus rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila Extavia je usklajen z izdajo rednih posodobljenih poročil o varnosti referenčnega zdravila Betaferon, dokler ni določeno drugače.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Extavia 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
interferon beta-1b

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) interferona beta-1b.  
1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
Prašek: humani albumin, manitol  
Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

5 vial s praškom in 5 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla  
14 vial s praškom in 14 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla  
15 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla  
14 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za subkutano uporabo po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla  
Za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Stabilnost po pripravi je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/454/008	15 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/010	5 vial s praškom in 5 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/011	14 vial s praškom in 14 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/013	14 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Extavia

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z "BLUE BOX" PODATKI)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Extavia 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
interferon beta-1b

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) interferona beta-1b.  
1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
Prašek: humani albumin, manitol  
Vehikel: natrijev klorid, voda za injicije

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

3-mesečno skupno pakiranje: 42 (3 pakiranja po 14) vial s praškom in 42 (3 pakiranja po 14)  
napoljenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla.

3-mesečno skupno pakiranje: 45 (3 pakiranja po 15) vial s praškom in 45 (3 pakiranja po 15)  
napoljenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla

3-mesečno skupno pakiranje: 42 (3 pakiranja po 14) vial s praškom in 45 (3 pakiranja po 15)  
napoljenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla

#### **5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za subkutano uporabo po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla  
Za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Stabilnost po pripravi je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/08/454/009	3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 45 vial s praškom in 45 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/012	3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 vial s praškom in 42 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/014	3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 vial s praškom in 45 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Extavia

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Extavia 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
interferon beta-1b

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) interferona beta-1b.  
1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
Prašek: humani albumin, manitol  
Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

14 vial s praškom in 14 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla. Del 3-mesečnega skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

15 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla. Del 3-mesečnega skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

14 vial s praškom in 15 napolnjenih injekcijskih brizg z 1,2 ml vehikla. Del 3-mesečnega skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

#### **5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za subkutano uporabo po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla  
Za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Stabilnost po pripravi je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/08/454/009	3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 45 vial s praškom in 45 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/012	3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 vial s praškom in 42 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
EU/1/08/454/014	3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 vial s praškom in 45 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Extavia

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Extavia 250 mikrogramov/ml prašek za raztopino za injiciranje  
interferon beta-1b  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Stabilnost po pripravi je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) na ml po rekonstituciji

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE**

**1. IME ZDRAVILA**

Vehikel za rekonstitucijo zdravila Extavia  
1,2 ml raztopine natrijevega klorida 5,4 mg/ml

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za zdravilo Extavia  
Za subkutano uporabo po rekonstituciji.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1,2 ml raztopine natrijevega klorida 5,4 mg/ml

**6. DRUGI PODATKI**

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



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Extavia 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Extavia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Extavia
3. Kako uporabljati zdravilo Extavia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Extavia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije  
Priloga – postopek samoinjiciranja

#### **1. Kaj je zdravilo Extavia in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Extavia**

Extavia je vrsta zdravila, znanega kot interferon, za zdravljenje multiple skleroze. Interferoni so beljakovine, ki jih proizvaja telo in pomagajo odvrčati napade na imunski sistem, kot so virusne okužbe.

##### **Kako deluje zdravilo Extavia**

**Multipla skleroza (MS)** je dolgotrajna bolezen, ki vpliva na osrednje živčevje (OŽ), še zlasti na delovanje možganov in hrbtenjače. Pri MS vnetje uniči zaščitno ovojnico (imenovano mielinska ovojnica), ki obdaja živce v OŽ in prepreči njihovo pravilno delovanje. Postopek se imenuje demielinizacija.

Natančen vzrok za MS ni znan. Predvidevajo, da ima nenormalen odziv imunskega sistema telesa pomembno vlogo v procesu, ki uničuje OŽ.

Pri napadu MS (relapsu) se lahko pojavijo **spremembe v OŽ**, ki lahko povzročijo začasno prizadetost, na primer težave pri hoji. Simptomi lahko popolnoma izginejo ali le delno.

Interferon beta-1b lahko spremeni odziv imunskega sistema in tako pomaga pri zmanjševanju učinka bolezni.

##### **Kako zdravilo Extavia pomaga v boju proti bolezni**

**Enkratni klinični dogodek, ki kaže na veliko tveganje za razvoj multiple skleroze:** pokazali so, da zdravilo Extavia upočasni napredovanje do dokončne multiple skleroze.

**Recidivno-remitentna multipla skleroza:** bolniki z recidivno-remitentno MS imajo občasne napade ali relapse, med katerimi se simptomi znatno poslabšajo. Pokazali so, da zdravilo Extavia zmanjša pogostnost in resnost napadov, zmanjša število dni v bolnici zaradi bolezni in podaljša čas brez relapsa.

### **Sekundarna progresivna multipla skleroza:**

V nekaterih primerih pri bolnikih z recidivno-remitentno MS ugotovijo večjo izraženost njihovih simptomov in napredovanje v drugo obliko MS, imenovano sekundarna progresivna MS. Bolniki s to obliko postajajo vedno bolj prizadeti, ne glede na to, ali imajo relapse ali ne. Zdravilo Extavia lahko zmanjša pogostnost in resnost napadov ter upočasni napredovanje invalidnosti.

### **Za kaj se uporablja zdravilo Extavia**

**Zdravilo Extavia je namenjeno za uporabo pri bolnikih**

- ▶ **ki so prvič imeli simptome, ki predstavljajo veliko tveganje za razvoj multiple skleroze.** Zdravnik bo pred zdravljenjem izključil možnost kakršnega koli drugega vzroka za te simptome;
- ▶ **z recidivno-remitentno multiplo sklerozo z vsaj dvema relapsoma v zadnjih dveh letih;**
- ▶ **s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki imajo aktivno bolezen, kar se kaže z relapsi.**

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Extavia**

### **Ne uporabljajte zdravila Extavia**

- **če ste alergični** na naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
  - **če imate trenutno hudo depresijo, samomorilne misli ali oboje** (glejte Opozorila in previdnostni ukrepi in poglavje 4. Možni neželeni učinki);
  - **če imate hudo bolezen jeter** (glejte Opozorila in previdnostni ukrepi, Druga zdravila in zdravilo Extavia in poglavje 4. Možni neželeni učinki).
- ▶ **Obvestite svojega zdravnika**, če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Extavia se posvetujte z zdravnikom:

- **če imate monoklonsko gamopatijo.** To je **motnja imunskega sistema, pri kateri so v krvi prisotne nenormalne beljakovine.** Pri uporabi zdravil kot je Extavia se lahko pojavijo težave z majhnimi žilami (kapilarami) (sindrom sistemske kapilarne krvavitve). To lahko povzroči šok (kolaps) in celo smrt.
- **če ste že imeli depresije, ste depresivni ali ste že kdaj imeli samomorilne misli.** Med zdravljenjem vas bo zdravnik pozorno nadziral. Če so vaša depresija in/ali samomorilne misli resne, vam ne bodo predpisali zdravila Extavia (glejte tudi Ne uporabljajte zdravila Extavia).
- **če ste imeli epileptične napade ali jemljete zdravila proti epilepsiji** (antiepileptike), bo zdravnik skrbno nadzoroval vaše zdravljenje. (glejte tudi Druga zdravila in zdravilo Extavia in poglavje 4. Možni neželeni učinki).
- **če imate hude težave z ledvicami.** Med zdravljenjem lahko vaš zdravnik spremlja delovanje ledvic.
- **če ste imeli kdaj alergijsko reakcijo na lateks.** Pokrovček napolnjene injekcijske brizge vsebuje derivat naravnega lateksa. Pokrovček bi lahko zato vseboval naravni lateks.

**Med uporabo zdravila Extavia morate vašega zdravnika obvestiti tudi:**

- **če se pojavijo simptomi, kot je srbenje po vsem telesu, oteklost obraza in/ali jezika ali nenadna kratka sapa.** To so lahko simptomi resne alergične reakcije, ki lahko postane življenjsko nevarna.
  - **če se počutite izrazito bolj žalostni ali brezupno, kot ste se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Extavia, ali če se pojavijo samomorilne misli.** Če postanete med jemanjem zdravila Extavia depresivni, vas bo morda treba posebej zdraviti, zdravnik pa vas bo pozorno nadziral ali pretehtal možnost prekinitve zdravljenja. Če imate hudo depresijo in/ali samomorilne misli, vam ne bodo predpisali zdravila Extavia (glejte tudi Ne uporabljajte zdravila Extavia).
  - **če opazite kakršnekoli nenavadne modrice, čezmerne krvavitve po poškodbi ali če se vam zdi, da pogosto zboleвате za okužbami.** To so lahko simptomi zmanjšanja števila celic v krvi ali števila trombocitov v krvi (celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi). Morda vas bo moral zdravnik posebej nadzirati.
  - **če pride do izgube apetita, utrujenosti, občutka slabosti (navzee), ponavljajočega bruhanja in predvsem če opazite srbenje po vsem telesu, rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic ter nagnjenost k podplutbam.** Ti simptomi morda kažejo na težave z jetri. Spremembe vrednosti preiskav delovanja jeter so se pojavile pri bolnikih, ki so jih med kliničnimi študijami zdravili z zdravilom Extavia. Kot pri drugih interferonih beta so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Extavia, opisali redke primere hude okvare jeter, vključno s primeri odpovedi jeter. O najresnejših učinkih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali še druga zdravila ali so imeli bolezni, ki vplivajo na jetra (npr. zloraba alkohola, resne okužbe).
  - **če imate simptome, kot so nepravilnost srčnega utripa, otekanje gležnjev ali nog ali kratka sapa.** Morda je to znak bolezni srčne mišice (kardiomiopatija), o kateri poročajo pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Extavia.
  - **če imate bolečine v trebuhu, ki se širijo v hrbet, in/ali vam je slabo ali imate zvišano telesno temperaturo.** Morda to kaže na vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), o katerem poročajo pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Extavia. To je pogosto povezano z zvišanjem vrednosti nekaterih maščob v krvi (trigliceridov).
- **Takoj prenehajte uporabljati zdravilo Extavia in obvestite svojega zdravnika, če se vam zgodi karkoli od naštetega.**

## Drugi dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri uporabi zdravila Extavia:

- **Opraviti morate krvne preiskave**, za pregled celotne krvne slike, biokemijske krvne preiskave in ravni jetrnih encimov. Preiskave je treba opraviti **preden začnete jemati zdravilo Extavia, redno po začetku zdravljenja z zdravilom Extavia in nato v presledkih med zdravljenjem**, tudi če nimate posebnih simptomov. Te krvne preiskave se opravijo poleg testov, ki so običajni za nadzor MS.
- Če imate bolezen srca vas bodo morda gripi podobni simptomi, ki se pogosto pojavijo ob začetku zdravljenja, močno obremenjevali. Zdravilo Extavia je treba jemati previdno. Vaš zdravnik bo nadziral morebitno poslabšanje bolezni srca, še zlasti ob začetku zdravljenja. Samo zdravilo Extavia ne vpliva neposredno na srce.
- **Delovanje ščitnice je treba preverjati** redno ali tudi dodatno zaradi drugih razlogov, če tako oceni zdravnik.
- **Zdravilo Extavia vsebuje humani albumin, zato obstaja morebitno tveganje za prenos virusnih bolezni.** Tveganja za prenos Creutzfeld-Jakobove bolezni (CJD) ni mogoče izključiti.
- **Med zdravljenjem z zdravilom Extavia lahko vaše telo proizvede snovi, imenovane nevtralizirajoča protitelesa**, ki lahko reagirajo z zdravilom Extavia. Ni še jasno, ali lahko nevtralizirajoča protitelesa zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Nevtralizirajoča protitelesa ne nastajajo pri vseh bolnikih. Trenutno ni mogoče predvideti, kateri bolniki sodijo v to skupino.
- **Med zdravljenjem z zdravilom Extavia lahko pride do težav z ledvicami, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic, med drugim do brazgotinjenja (glomeruloskleroze).** Vaš zdravnik vas bo napotil na preiskave za preverjanje delovanja ledvic.
- **Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah.** Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Extavia. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.
- **Med zdravljenjem se lahko zgodi, da postane vaša koža bleda ali rumeno obarvana, urin pa temne barve, kar lahko spremlja neobičajna omotičnost, utrujenost ali zadihanost.** To so lahko simptomi razgradnje rdečih krvnih celic. Do tega lahko pride nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Extavia. Vaš zdravnik vas bo morda napotil na krvne preiskave. Zdravniku povejte za vsa zdravila, ki jih jemljete sočasno z zdravilom Extavia.

## Reakcije na mestu injiciranja

**Med zdravljenjem z zdravilom Extavia se bodo verjetno pojavile reakcije na mestu injiciranja.** Simptomi vključujejo rdečico, otekanje, spremembo barve kože, vnetje, bolečino in preobčutljivost. Manj pogosto poročajo o okužbi okoli mesta injiciranja in primerih razpadanja kože in odmiranja tkiva (nekroze). Reakcije na mestu injiciranja postanejo sčasoma manj pogoste.

Zaradi razkroja kože in tkiva na mestu injiciranja lahko pride do brazgotinjenja. Če so težave hude, bo morda moral zdravnik odstraniti tujke in mrtvo tkivo (čiščenje). Manj pogosto je potrebna presaditev kože; celjenje lahko traja do 6 mesecev.

## Za zmanjšanje tveganj reakcij na mestu injiciranja, kot sta okužba ali nekroza:

- uporabljajte sterilno (aseptično) tehniko injiciranja,
- pri vsakem odmerku menjavajte mesto injiciranja (glejte Prilogo Postopek samoinjiciranja).

Reakcije na mestu injiciranja so lahko redkejše, če uporabljate samoinjektor in če menjavate mesto injiciranja. Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam lahko pove več o tem.

**Če vam počí koža zaradi otekanja ali iztekanja tekočine iz mesta injiciranja:**

- ▶ **prenehajte z injiciranjem zdravila Extavia** in se posvetujte z zdravnikom;
- ▶ **lahko nadaljujete z jemanjem zdravila Extavia, če je poškodovano le eno mesto injiciranja (lezija) in poškodbe tkiva (nekroza) niso obsežne;**
- ▶ morate prenehati uporabljati zdravilo Extavia, dokler se koža ne zaceli, **če imate več poškodovanih mest injiciranja (multiple lezije).**

**Zdravnik bo redno preverjal vaš način samoinjiciranja,** še zlasti, če se pojavijo reakcije na mestu injiciranja.

### **Otroci in mladostniki**

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih niso opravili.

Vendar je na voljo nekaj podatkov pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, ki nakazujejo, da je varnost uporabe zdravila Extavia pri tej skupini bolnikov enaka kot pri odraslih. Zdravila Extavia ni dovoljeno uporabljati pri otrocih, starih manj kot 12 let, ker za to starostno skupino ni na voljo nobenih podatkov.

### **Druga zdravila in zdravilo Extavia**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ugotovili medsebojni vpliv zdravila Extavia na druga zdravila, niso izvedli.

Uporaba zdravila Extavia z drugimi zdravili, ki spreminjajo odziv imunskega sistema, ni priporočena; izjema so protivnetna zdravila imenovana kortikosteroidi in adrenokortikotropni hormon (ACTH).

Zdravilo Extavia je treba uporabljati previdno z:

- **zdravili, ki potrebujejo določen jetrni encimski sistem** (t.i. sistem citokroma P450) za izločitev iz telesa, na primer zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot je fenitoin);
- **zdravili, ki vplivajo na nastajanje krvnih celic.**

### **Zdravilo Extavia skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Extavia se injicira pod kožo, zato vpliva hrane ali pijače ni mogoče pričakovati.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojenega novorojenčka/otroka ni pričakovati. Zdravilo Extavia se lahko uporablja med dojenjem.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Extavia lahko povzroči neželene učinke na osrednjem živčevju (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če ste posebno občutljivi, lahko to vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

### **Zdravilo Extavia vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### 3. Kako uporabljati zdravilo Extavia

Zdravljenje z zdravilom Extavia je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Priporočeni odmerek je vsak drugi dan** (enkrat na dva dni) 1,0 ml pripravljene raztopine zdravila Extavia (glejte prilogo "Postopek samoinjiciranja" v drugem delu tega Navodila za uporabo) injicirane pod kožo (subkutano). To ustreza 250 mikrogramom (8,0 milijonom i.e.) interferona beta-1b.

#### **Na splošno je treba zdravljenje začeti z majhnim, 0,25-mililitrskim odmerkom**

(62,5 mikrograma). Odmerek vam bodo nato postopoma večali do končnega odmerka 1,0 ml (250 mikrogramov).

Odmerek je treba v štirih korakih povečati ob vsaki četrti injekciji (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Vaš zdravnik se lahko skupaj z vami odloči za spremembo presledka za povečanje odmerka glede na neželene učinke ob začetku zdravljenja.

#### **Priprava injekcije**

**Pred injiciranjem je treba raztopino zdravila Extavia pripraviti** iz vial s praškom zdravila Extavia in 1,2 ml tekočine iz napolnjene injekcijske brizge z vehiklom. To bodo naredili bodisi zdravnik ali medicinska sestra bodisi vi sami, potem ko se boste za to zadostno usposobili.

**Podrobna navodila za samoinjiciranje zdravila Extavia pod kožo** so navedena v Dodatku na hrbtni strani tega navodila. To navodilo opisuje tudi pripravo raztopine zdravila Extavia za injiciranje.

**Mesto injiciranja morate redno menjati** (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi in upoštevajte navodila Menjavanje mest injiciranja v Dodatku na hrbtni strani tega navodila).

#### **Trajanje zdravljenja**

Trenutno ni znano, kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Extavia. **Trajanje zdravljenja boste določili skupaj z zdravnikom.**

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Extavia, kot bi smeli**

Uporaba odmerka zdravila Extavia, ki je večkrat presegel odmerek priporočen za zdravljenje multiple skleroze, ni imela smrtno nevarnih posledic.

- ▶ **Pogovorite se z zdravnikom**, če ste injicirali preveč zdravila Extavia ali če ste ga injicirali prepogosto.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Extavia**

Če si zdravilo pozabite samoinjicirati ob določenem času, to storite takoj, ko se spomnite in nato ponovno čez 48 ur.

Ne injicirajte si dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti posamezen odmerek.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Extavia**

Pogovorite se s svojim zdravnikom, če želite prenehati z zdravljenjem. Če nehate uporabljati zdravilo Extavia, ni pričakovati akutnih odtegnitvenih simptomov.

- ▶ Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Extavia lahko povzroči resne neželene učinke. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

► **Zdravnika nemudoma obvestite in prenehajte uporabljati zdravilo Extavia:**

- če se pojavijo simptomi, kot so srbenje po vsem telesu, otekanje obraza in/ali jezika ali nenadna kratka sapa;
- če se počutite izrazito bolj žalostno ali brezupno, kot ste se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Extavia, ali če se vam pojavijo samomorilne misli;
- če opazite kakršnekoli nenavadne modrice, čezmerne krvavitve po poškodbi ali če se vam zdi, da pogosto zboleivate za okužbami;
- če izgubite apetit, ste utrujeni, vam je slabo (navzea), se pojavi ponavljajoče bruhanje, predvsem, če opazite srbenje po vsem telesu, rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic ter nagnjenost k podplutbam;
- če imate simptome, kot so nepravilnost srčnega utripa, otekanje gležnjev ali nog ali kratka sapa;
- če imate bolečine v trebuhu, ki se širijo v hrbet, in/ali vam je slabo ali imate zvišano telesno temperaturo.

► **Nemudoma obvestite zdravnika:**

- če opazite vse navedene simptome ali nekatere izmed njih: penast urin, utrujenost, otekanje, zlasti gležnjev in očesnih vek, ter pridobivanje telesne mase, saj so to lahko znaki morebitnih težav z ledvicami.

Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja jih je praviloma manj.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v sklepih, splošno slabo počutje, potenje, glavobol ali bolečine v mišicah. Te simptome je mogoče ublažiti z jemanjem paracetamola ali nesteroidnih protivnetnih zdravil, kot je ibuprofen.
- **Reakcije na mestu injiciranja**. Simptomi so lahko rdečica, otekanje, obarvanje, vnetje, okužba, bolečina, preobčutljivost, odmiranje tkiva (nekroza). Če opazite reakcije na mestu injiciranja, glejte poglavje 2. Opozorila in previdnostni ukrepi za več informacij in ravnanje v tem primeru. Uporaba samoinjektorja in menjavanje mesta injiciranja lahko zmanjšata simptome. Za več informacij se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Za zmanjšanje tveganja za neželene učinke ob začetku zdravljenja bo vaš zdravnik začel z majhnim odmerkom zdravila Extavia, ki ga bo postopoma večal (glejte poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo Extavia).



## **Naslednji pregled neželenih učinkov temelji na poročilih iz kliničnih preskušanj z zdravilom Extavia in neželenih učinkih, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila.**

### **► Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- zmanjšanje števila belih krvnih celic
- glavobol
- motnje spanja (nespečnost)
- bolečine v trebuhu
- zvišanje vrednosti določenega jetrnega encima (alanin aminotransferaze, s kratico ALT) (to pokažejo krvne preiskave)
- izpuščaji
- kožne spremembe
- bolečina v mišicah (mialgija)
- okorelost mišic (hipertonija)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- nujna za mokrenje
- reakcije na mestu injiciranja (vključno z rdečico, otekanjem, obarvanjem, vnetjem, bolečino, okužbo, alergijskimi reakcijami (preobčutljivostjo))
- gripi podobni simptomi, bolečine, zvišana telesna temperatura, mrazenje, zastajanje tekočine v rokah, nogah ali obrazu (periferni edemi), pomanjkanje/izguba moči (astenija)

### **► Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- otekanje bezgavk (limfadenopatija)
- lahko se zmanjša število rdečih krvnih celic (anemija)
- motnje delovanja ščitnice (proizvaja se premalo hormona) (hipotiroidizem)
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase
- zmedenost
- nenormalno hitro bitje srca (tahikardija)
- zvišan krvni tlak (hipertenzija)
- zvišanje vrednosti določenega jetrnega encima (aspartat aminotransferaze, s kratico AST) (to pokažejo krvne preiskave)
- zadihanost (dispneja)
- poveča se količina rdečkasto rumenega pigmenta (bilirubina), ki nastaja v jetrih (to pokažejo krvne preiskave)
- običajno srbeči in otekli predeli na koži ali sluznicah (urtikarija)
- srbenje (pruritus)
- izpadanje las (alopecija)
- motnje menstruacije (menoragija)
- močne maternične krvavitve (metroragija), zlasti v vmesnem obdobju med dvema menstruacijama
- impotenca
- razpadanje kože in odmiranje tkiva (nekroza) na mestu injiciranja (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi)
- bolečine v prsih
- splošno slabo počutje

► **Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):**

- lahko se zmanjša število trombocitov (ki pomagajo pri strjevanju krvi) (trombocitopenija)
- lahko se zvišajo vrednosti določenih maščob v krvi (trigliceridov) (to pokažejo krvne preiskave), glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi
- poskus samomora
- nihanje razpoloženja
- konvulzije
- v krvi se lahko zveča vrednost specifičnega jetrnega encima (gama GT), ki nastaja v jetrih (to pokažejo krvne preiskave)
- vnetje jeter (hepatitis)
- obarvanje kože
- težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem (glomeruloskleroza), ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic

► **Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):**

- krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, zvišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, omotico ali vrtoглаvost. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- resne alergijske (anafilaksijske) reakcije
- nepravilno delovanje ščitnice (bolezni ščitnice) proizvaja se preveč hormona (hipertiroidizem)
- huda izguba apetita, ki povzroči zmanjšanje telesne mase (anoreksija)
- obolenje srčne mišice (kardiomiopatija)
- nenadna zadihanost (bronhospazem)
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi
- nezadostno delovanje jeter (okvara jeter vključno s hepatitisom, odpoved jeter)

► **Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

- razpad rdečih krvnih celic (hemolitična anemija)
- pri uporabi zdravil, kakršno je zdravilo Extavia, lahko pride do težav z majhnimi krvnimi žilami (s kapilarami) (sistemski sindrom zvečane prepustnosti kapilar)
- depresija, tesnoba
- omotica
- nepravilno, hitro bitje ali utripanje srca (palpitacije)
- rdečica in/ali zardevanje obraza zaradi širjenja žil (vazodilatacija)
- hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča (pljučna arterijska hipertenzija). Pljučno arterijsko hipertenzijo so opažali ob različnih časih v poteku zdravljenja, tudi več let po začetku zdravljenja z zdravilom Extavia
- občutek slabosti
- bruhanje
- diareja
- izpuščaji, rdečina kože na obrazu, bolečine v sklepih, zvišana telesna temperatura, slabotnost in drugi znaki, ki jih povzroča zdravilo (z zdravili povzročen eritematozni lupus)
- menstruacijske motnje
- potenje

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Extavia**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Po pripravi je treba raztopino nemudoma uporabiti. Če to ni mogoče, bo raztopina ostala uporabna 3 ure v hladilniku (pri temperaturi 2 °C-8 °C).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da vsebuje delce ali je obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Extavia**

- Učinkovina je interferon beta-1b. Ena viala vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijona i.e.) interferona beta-1b. Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje 250 mikrogramov (8.0 milijonov i.e.) interferona beta-1b.
- Druge sestavine zdravila so
  - v prašku: manitol in humani albumin
  - v vehiklu: natrijev klorid, voda za injekcije.

Pokrovček napolnjene injekcijske brizge vsebuje derivat naravnega lateksa. Pokrovček bi lahko zato vseboval naravni lateks.

### **Izgled zdravila Extavia in vsebina pakiranja**

Zdravilo Extavia je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bele do belkaste barve.

Prašek zdravila Extavia je na voljo v 3-mililitrski viali.

Vehikel je bistra/brezbarvna raztopina.

Vehikel za zdravilo Extavia je na voljo v 2,25-mililitrski napolnjeni brizgi in vsebuje 1,2 ml natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % w/v) raztopine za injekcije.

Zdravilo Extavia je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo:

- 5 vial interferona beta-1b in 5 napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel (raztopina natrijevega klorida)
- 14 vial interferona beta-1b in 14 napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel (raztopina natrijevega klorida)
- 15 vial interferona beta-1b in 15 napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel (raztopina natrijevega klorida)
- 14 vial interferona beta-1b in 15 napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel (raztopina natrijevega klorida)
  
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 (3x14) vial interferona beta-1b in 42 (3x14) napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 45 (3x15) vial interferona beta-1b in 45 (3x15) napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje 42 (3x14) vial interferona beta-1b in 45 (3x15) napolnjenih brizg, ki vsebujejo vehikel

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

#### **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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Priloga: POSTOPEK SAMOINJICIRANJA**

Naslednja navodila in slike pojasnjujejo, kako zdravilo Extavia pripravite za injiciranje in kako si ga sami injicirate. Navodila natančno preberite in jim sledite korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta naučila postopka samoinjiciranja. Zdravila si ne poskušajte dajati sami, če niste povsem prepričani, da razumete vse zahteve za pripravo raztopine za injiciranje in njeno samoinjiciranje.

### **DEL I: NAVODILA PO KORAKIH**

Navodila obsegajo naslednje korake:

- A) Splošni nasveti**
- B) Priprava na injiciranje**
- C) Rekonstitucija in izvlek raztopine za injiciranje po korakih**
- D) Klasično injiciranje z brizgo (za injiciranje z avtoinjektorjem ExtaviPro 30G glejte navodila za uporabo, ki so priložena avtoinjektorju)**

#### **A) Splošni nasveti**

- **Priprava za dober začetek**

V nekaj tednih bo zdravljenje postalo del vaše rutine. Na začetku vam bodo v pomoč naslednji koraki:

- Izberite trajno, primerno, otrokom skrito in nedostopno mesto, kjer boste imeli zdravilo Extavia in druge pripomočke vedno pri roki.  
Za podrobnosti glede pogojev shranjevanja glejte poglavje 5. Shranjevanje zdravila Extavia v Navodilu za uporabo.
  - Zdravilo si poskusite injicirati vedno ob istem času dneva. Tako si lažje zapomnite in načrtujete čas, ko ne želite, da vas med injiciranjem kdo prekine.  
Preberite poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo Extavia v Navodilu za uporabo glede nadaljnjih podrobnosti o uporabi zdravila Extavia.
  - Vsak odmerek pripravite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje. Ko zmešate zdravilo Extavia, ga morate nemudoma injicirati (če tega zdravila ne porabite takoj, glejte poglavje 5. Shranjevanje zdravila Extavia v Navodilu za uporabo).
- **Pomembni napotki**
  - Bodite dosledni – to zdravilo uporabljajte, kot je opisano v poglavju 3. Kako uporabljati zdravilo Extavia v Navodilu za uporabo. Vedno dvakrat preverite svoj odmerek.
  - Brizge in posode za odstranjevanje brizg hranite otrokom skrito in nedosegljivo; če je mogoče, hranite potrebščine zaklenjene.
  - Brizg ali igel nikoli ne uporabite dvakrat.
  - Vedno uporabite sterilno (aseptično) tehniko, kot je opisano tukaj.
  - Rabljeno brizgo vedno spravite v ustrezno posodo za odstranjevanje.

## **B) Priprava na injiciranje**

### **• Izbira mesta injiciranja**

Preden pripravite injekcijo, si izberite mesto injiciranja. To zdravilo injicirajte v maščobno plast med kožo in mišico (to je subkutano, približno 8 mm do 12 mm pod kožo). Najboljše mesto za injiciranje je predel, kjer je koža mlahava in mehka, proč od sklepov, živcev in kosti, na primer trebuh, roka, stegno ali zadnjica.

### **Pomembno:**

Pokrovček napolnjene injekcijske brizge vsebuje derivat naravnega lateksa. Pokrovček bi lahko zato vseboval naravni lateks. Če ste alergični na lateks, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete uporabljati zdravilo Extavia.

Ne uporabljajte predelov, na katerih čutite zatrdline, bulice, čvrste vozličke, ki so boleči, ali predelov, na katerih je koža razbarvana, vdrta, pokrita s krastami ali ranjena. O vseh takšnih ali drugih neobičajnih spremembah, ki jih najdete, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vsak odmerek si injicirajte na drugo mesto. Če nekatera mesta težko dosežete, prosite za pomoč člana družine ali prijatelja, da vam pomaga pri injiciranju. Upoštevajte vrstni red, opisan v razporedu na koncu Dodatka (glejte Del II Menjavanje mest injiciranja). Na prvo mesto injiciranja se boste vrnili po 8 injekcijah (16 dni). Tako se bo mesto injiciranja povsem opomoglo, preden ga boste ponovno uporabili za injiciranje.

Oglejte si načrt menjavanja na koncu tega Dodatka, da se naučite izbrati mesto injiciranja. Priložen je primer zapisovanja dajanja zdravila (glejte Priloga del III). Z njim si pomagajte oblikovati evidenco zapisovanja mest in datumov injiciranja.

### **• Zdravilo**

Potrebujete zdravilo:

- 1 vialo zdravila Extavia (s praškom za raztopino za injiciranje)
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom za zdravilo Extavia (raztopina natrijevega klorida)

Za rekonstitucijo in injiciranje zdravila boste morali uporabiti komplet ExtaviPro 30G (dobite ga ločeno), ki vsebuje naslednje pripomočke in navodila za njihovo uporabo:

- adapterje za vialo, ki jih potrebujete za rekonstitucijo zdravila
- igle velikosti 30 za injiciranje zdravila
- alkoholne blazinice

Potrebovali boste tudi posodo za odstranjevanje uporabljenih brizg in igel.

Igle velikosti 30, ki so priložene kompletu za pripravo in uporabo tega zdravila, je mogoče uporabljati za klasično injiciranje **ALI** z avtoinjektorjem ExtaviPro 30G.

Za razkuževanje kože uporabite ustrezno razkužilo po nasvetu svojega farmacevta.

### C) Rekonstitucija in izvlek raztopine za injiciranje po korakih



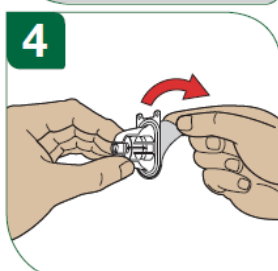
1 - Pred začetkom si temeljito umijte roke z milom in vodo.



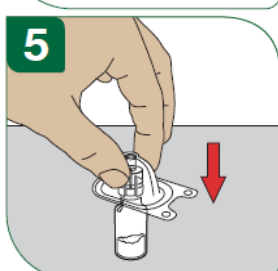
2 - Snemite zaporko z vialo z zdravilom Extavia. Ne odpirajte je z nohtom, ker se vam noht lahko zlomi. Odprite jo s palcem. Vialo postavite na mizo.



3 - Z alkoholno blazinico obrišite vrh viale. Vialo brišite samo v eni smeri. Na koncu blazinico pustite na vrhu viale.



4 - Odtргajte in odstranite zaščito z ovojnine adapterja. **Adapter za vialo pustite v njegovi ovojnini.**

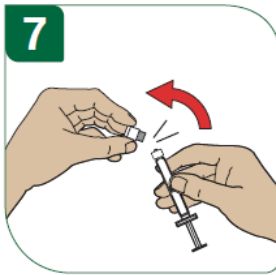


5 - Odstranite blaznico z vrha viale. Adapter za vialo primite skupaj z njegovo ovojnino. Namestite ga na vialo in ga potisnite navzdol tako, da predre zamašek in se zaskoči okrog vrha viale.



6 - Trdno primite robove ovojnine in jo odstranite, **tako da adapter za vialo ostane na viali.**

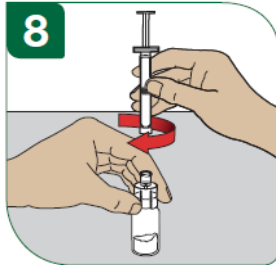




7 - Brizgo, napolnjeno z vehiklom, vzemite iz ovojnine.

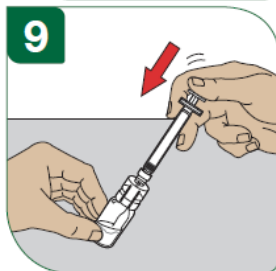
Odlomite vrh brizge in ga zavržite.

**Pozor:** Ravnajte previdno, da se ne dotaknete izpostavljenega dela brizge. Ne pritisnite bata.



8 - Trdno držite vialo z adapterjem in brizgo do konca privijte na adapter.

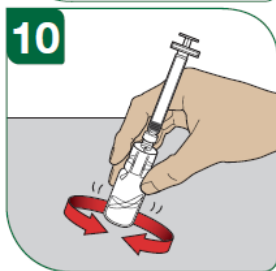
Tako dobite sestavo brizge in viale.



9 - Sestavo brizge in viale držite nekoliko pod kotom. Bat brizge počasi potisnite navzdol, da steče tekočina navzdol po notranjosti viale.

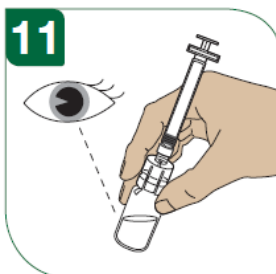
V vialo prenesite **ves** vehikel.

**Pozor:** Ne stresajte viale, da ne pride do čezmernega penjenja.



10 - Vialo držite med palcem in drugimi prsti. Nežno jo obračajte, dokler se prašek povsem ne raztopi.

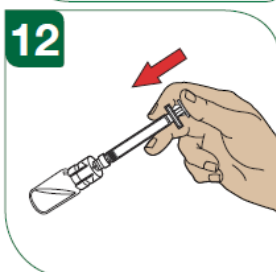
**Pozor:** Ne stresajte viale.



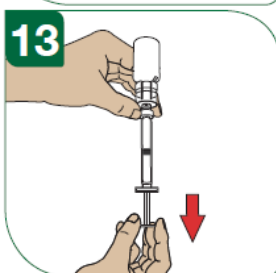
11 - Raztopino pozorno preglejte. Biti mora bistra in brez delcev.

**Pozor:** Če je raztopina obarvana ali vsebuje delce, jo zavržite in postopek začnite znova z novo brizgo in novo vialo iz paketa.

Če je v viali preveč pene, kar se lahko zgodi, če jo premočno pretresete ali zavrтите, pustite vialo mirovati, da se pena usede.

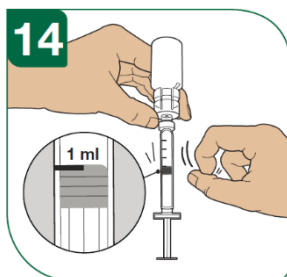


12 - Preden nadaljujete z naslednjim korakom, se prepričajte, da je bat ostal potisnjen do konca in da se ni premaknil.



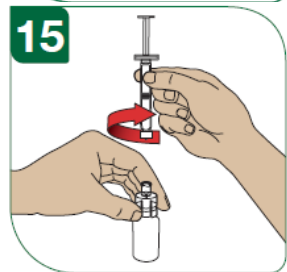
13 - Obrnite sestavo brizge in viale tako, da bo viala zgoraj.

Počasi potegnite bat nazaj, da potegnete v brizgo vso raztopino.



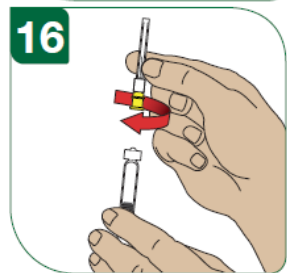
14 -.Odvečne zračne mehurčke odstranite tako, da nežno potrkate po brizgi. Bat potisnite do oznake za **1 ml** (oziroma do prostornine, ki vam jo je predpisal zdravnik).

**Pozor:** Morda boste morali bat nekajkrat potisniti nazaj in naprej, da boste odstranili odvečne zračne mehurčke in zagotovili, da bo v brizgi 1 ml raztopine.

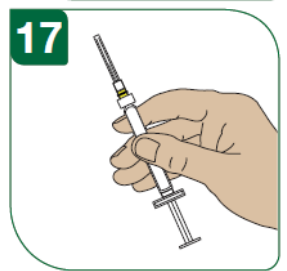


15 - Odvijte brizgo, adapter pa pustite na viali.

Vialo in raztopino, ki je ostala v njej, zavržite v posodo za odpadke.



16 - Odstranite ovojnino z igle in iglo čvrsto privijte na vrh brizge.



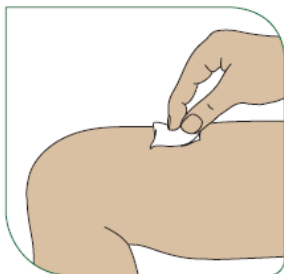
17 - Pokrovček pustite na igli. Sedaj ste pripravljeni, da si sami zdravilo injicirate klasično ali pa uporabite avtoinjektor ExtaviPro 30G.za injiciranje zdravila Extavia.

### **Shranjevanje rekonstituiranega zdravila**

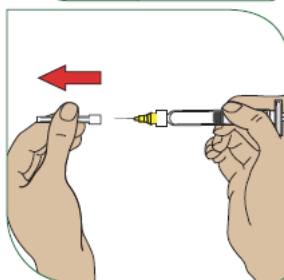
Če si iz kakršnegakoli razloga zdravila Extavia ne morete vbrizgati takoj, lahko rekonstituirano raztopino pred uporabo do 3 ure hranite v hladilniku. Raztopine ne zamrzujte, do injiciranja pa ne čakajte več kot 3 ure. **Če mine več kot 3 ure, zdravilo zavržite in pripravite novo injekcijo.** Ko želite raztopino uporabiti, jo segrejte tako, da brizgo ali vialo pred injiciranjem nekaj časa držite med dlanmi, da bi preprečili bolečino pri injiciranju.

**D) Klasično injiciranje z brizgo (za injiciranje z avtoinjektorjem ExtaviPro 30G glejte navodila za uporabo, ki so priložena avtoinjektorju)**

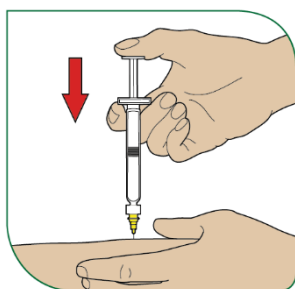
1 - Izberite mesto injiciranja (glejte poglavje "Izbira mesta injiciranja" in diagrame ob koncu tega navodila) in dogodek zabeležite v kartici uporabe zdravila.



2 - Z alkoholno blazinico obrišite mesto injiciranja. Pustite, da se posuši na zraku. Blazinico zavržite.



3 - Snemite pokrov z igle. Pokrov povlecite in ga ne upogibajte.



4 - Kjer je mogoče, kožo okoli dezinficiranega mesta nežno stisnite (da jo nekoliko dvignete).

5 - Brizgo primite kot svinčnik ali puščico za pikado in iglo s hitrim, odločnim gibom zapičite naravnost v kožo pod kotom 90°.

6 - Injicirajte zdravilo (s počasnim in enakomernim potiskanjem bata do konca, dokler ne izpraznite brizge).

7- Brizgo zavržite v posodo za odstranjevanje.

## DEL II: MENJAVANJE MEST INJICIRANJA

Za vsako injiciranje je treba izbrati drugo mesto, da si predeli opomorejo in da preprečite okužbo. Nasvet o predelih, primerih za injiciranje, je v prvem delu Dodatka. Svetujemo, da se za mesto injiciranja odločite vnaprej, preden pripravite brizgo. Razpored na diagramu vam bo pomagal ustrezno menjavati mesta. Če npr. prvo injekcijo daste v desno stran trebuha, izberite za drugo injekcijo levo stran, nato za tretjo injekcijo desno stegno in tako naprej po diagramu, dokler ne uporabite na telesu vseh primernih mest. Zapisujte si, kam in kdaj ste si nazadnje dali injekcijo. Ena možnost za vodenje takšne evidence je beleženje na priloženo kartico o uporabi zdravila.

Če boste upoštevali takšen časovni razpored, se boste na prvi predel (npr. na desno stran trebuha) vrnili po 8 injicijah (16 dneh). To je t. i. rotacijski cikel. V našem primeru je vsak predel razdeljen na 6 mest injiciranja (kar skupno tvori 48 mest injiciranja): na zgornji, srednji in spodnji del na levi in desni strani. Če se po enem rotacijskem ciklu vrnete na isti predel, izberite mesto injiciranja znotraj tega predela, ki je najbolj oddaljeno od prejšnjega. Če vas predel začne boleti, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro o drugih mestih injiciranja.

### Načrt izmeničnega injiciranja

Da bi ustrezno rotirali mesta injiciranja, priporočamo, da si datum in mesto zapišete. Lahko uporabite naslednji načrt.

Zaporedoma obdelajte cikel rotiranja. Vsak cikel sestavlja 8 injicij (16 dni), ki se zaporedoma dajejo v predele 1 do 8. Z upoštevanjem tega zaporedja omogočite, da si mesta injiciranja opomorejo pred naslednjo injekcijo.

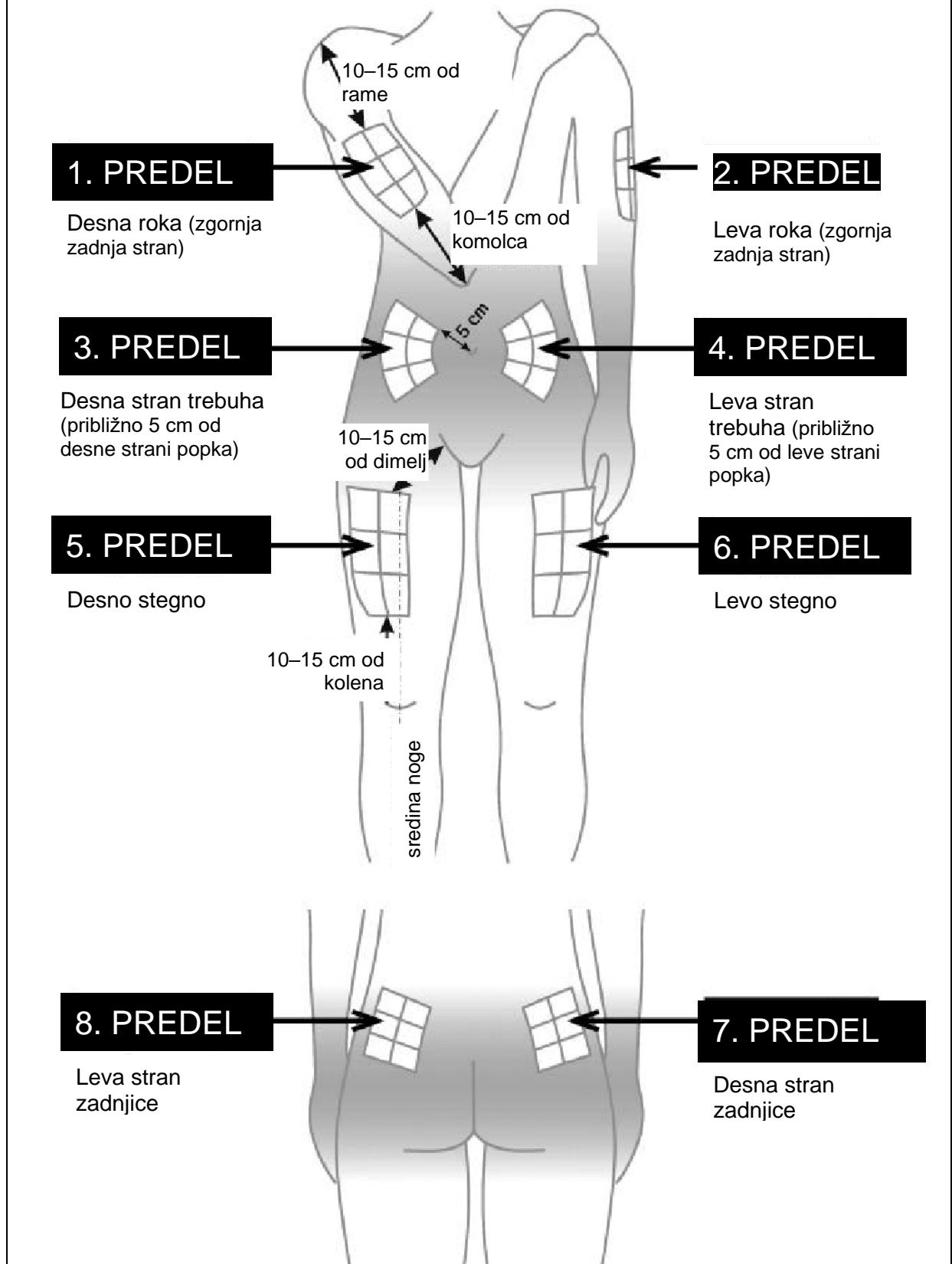
<b>Rotacijski cikel 1:</b>	Zgornji levi del vsakega predela
<b>Rotacijski cikel 2:</b>	Spodnji desni del vsakega predela
<b>Rotacijski cikel 3:</b>	Srednji levi del vsakega predela
<b>Rotacijski cikel 4:</b>	Zgornji desni del vsakega predela
<b>Rotacijski cikel 5:</b>	Spodnji levi del vsakega predela
<b>Rotacijski cikel 6:</b>	Srednji desni del vsakega predela

### **DEL III: Kartica o uporabi zdravila EXTAVIA**

#### **Navodila za zapisovanje mest injiciranja in datumov**

- Začnite s prvo injekcijo (ali zadnjo injekcijo, če niste novi uporabnik zdravila Extavia).
- Izberite mesta injiciranja. Če ste že uporabljali zdravilo Extavia, začnite s predelom, ki ga v zadnjem rotacijskem ciklusu (tj. zadnjih 16 dni) niste uporabili.
- Po injekciji v tabelo v kartici vpišite datum in mesto injiciranja, ki ste ga uporabili (glejte primer: Zapisovanje mest injiciranja in datumov).

## NAČRT MENJAVANJA MEST INJICIRANJA:



**PRIMER KARTICE O UPORABI ZDRAVILA:**

**Zapisovanje mest injiciranja in datumov**

Desna roka

04/12	
	20/12

Desna stran trebuha

08/12	

Desno stegno

12/12	

Leva roka

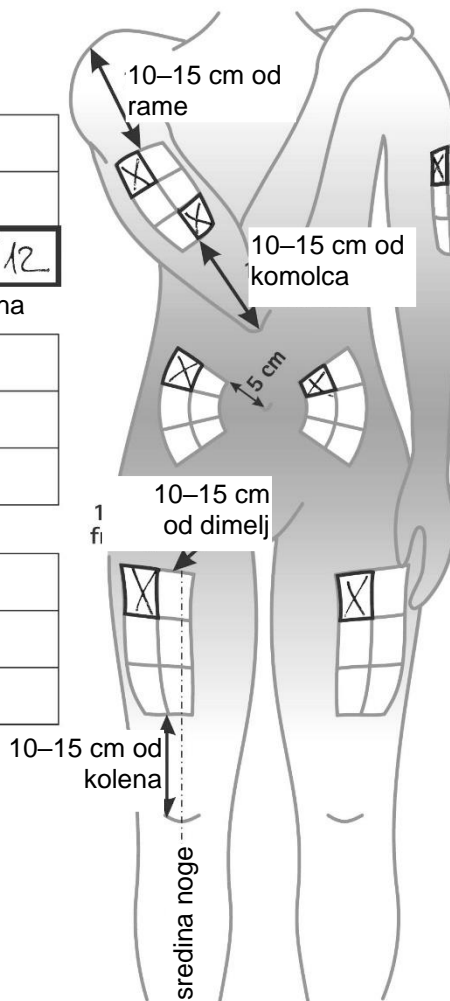
06/12	

Leva stran trebuha

10/12	

Levo stegno

14/12	



Leva stran zadnjice

18/12	

Desna stran zadnjice

16/12	