

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Extavia innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) rekombinant interferon beta-1b/flaska.

Efter beredning, innehåller varje ml 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) rekombinant interferon beta-1b*.

* producerat med genteknik från stammar av *Escherichia coli*

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver - vitt till benvitt i färgen.

Spädningsvätska - klar/färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Extavia är indicerat för behandling av:

- Patienter med en enda demyeliseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om den är allvarlig nog för att motivera behandling med intravenösa kortikosteroider, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros (se avsnitt 5.1).
- Patienter med skovvis förlöpande multipel skleros och två eller flera skov under de senaste två åren.
- Patienter med sekundär progressiv multipel skleros med aktiv sjukdom, som manifesterar sig genom skov.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Extavia skall initieras av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Dosering

Vuxna och ungdomar mellan 12-17 års ålder

Rekommenderad dos Extavia är 250 mikrogram (8,0 miljoner IE), som finns i 1 ml av den färdigberedda lösningen. Den ges som subkutan injektion en gång varannan dag (se avsnitt 6.6).

Generellt rekommenderas dositering i början av behandlingen.

Patienterna skall börja med 62,5 mikrogram (0,25 ml) subkutan varannan dag och dosen ska därefter långsamt höjas till en dos på 250 mikrogram (1,0 ml) varannan dag (se Tabell A). Titreringsperioden kan ändras om någon signifikant biverkning uppträder. En dos på 250 mikrogram (1,0 ml) varannan dag bör uppnås för att få adekvat effekt.

Tabell A Schema för dostitrering*

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

* Titreringsperioden kan justeras om någon signifikant biverkning uppträder.

Optimal dosering har inte fullständigt klarlagts.

Man kan för närvarande inte säga hur länge en patient skall behandlas. Det finns uppföljningsdata från kontrollerade kliniska betingelse för patienter med skovvist förloppande multipel skleros i upp till 5 år och för patienter med sekundär progressiv multipel skleros i upp till 3 år. För patienter med skovvist förloppande multipel skleros har behandlingseffekt påvisats för de första två åren. Tillgängliga data för de återstående tre åren är förenliga med bibehållen behandlingseffekt av Extavia under hela tidsperioden.

Hos patienter med en enda klinisk episod som tyder på multipel skleros har behandlingseffekt påvisats under en period på tre år.

Behandling rekommenderas ej för patienter med skovvis förloppande MS som har haft mindre än två skov under de två senaste åren, eller för patienter med sekundär progressiv multipel skleros som inte har haft aktiv sjukdom under de två senaste åren.

Om patienten inte svarar på behandlingen, t. ex. om man under en sexmånadersperiod ser en ihållande progress enligt Expanded Disability Status Scale (EDSS-skalan) eller om det, utöver Extavia-behandling, krävs behandling med adrenokortikotropt hormon (ACTH) eller kortikosteroider i 3 kurer eller mer under en 1-årsperiod, skall behandlingen med Extavia avbrytas.

Pediatrisk population

Det har inte gjorts några formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier på barn eller ungdomar. Begränsade publicerade data tyder emellertid på att säkerhetsprofilen för ungdomar mellan 12 och 17 år som får Extavia 8,0 miljoner IE subkutan varannan dag, liknar den som har observerats hos vuxna. Det finns inga data om användningen av Extavia hos barn som är yngre än 12 år och därför bör Extavia inte användas i denna population.

Administreringsätt

Den färdigberedda lösningen ska ges som subkutan injektion en gång varannan dag.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med pågående svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Patienter med icke-kompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Immunsystemet

Administrering av cytokiner till patienter med tidigare konstaterad monoklonal gammopati har associerats med utveckling av systemiskt kapillär-läckagesyndrom med chockliknande symtom och dödlig utgång.

Magtarmkanalen

Fall av pankreatit har konstaterats i samband med användning av Extavia, ofta i förening med hypertriglyceridemi.

Nervsystemet

Extavia skall ges med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva störningar, i synnerhet till de som tidigare har haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Det är känt att depression och självmordstankar förekommer med förhöjd frekvens i MS-populationen och i samband med användning av interferon. Patienter som behandlas med Extavia skall rådask att omedelbart rapportera symtom på depression och/eller självmordstankar till behandlande läkare. Patienter som uppvisar depressiva störningar skall följas noga under behandling med Extavia och behandlas på lämpligt sätt. Avbrytande av behandling med Extavia bör övervägas (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

Extavia skall ges med försiktighet till patienter med anamnes på krampanfall samt till patienter som får behandling med antiepileptika, och i synnerhet till patienter vars epilepsi inte kan kontrolleras tillräckligt med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Detta läkemedel innehåller humant albumin och medför därför en potentiell risk för överföring av virussjukdomar. En risk för överföring av Creutzfeld-Jakobs sjukdom (CJD) kan inte uteslutas.

Laboratorietester

Regelbundna funktionstester av sköldkörteln rekommenderas på patienter med sjukdomshistoria eller kliniska symtom på funktionsrubbnings av sköldkörteln.

Utöver de laboratorietester som normalt krävs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas fullständig blodstatus och differentialräkning av vita blodkroppar, trombocyträkning och blodkemi, inklusive leverfunktionstester (t.ex. aspartataminotransferas serumglutaminsyra-oxalättiksyra-transaminas (SGOT), alaninaminotransferas serumglutaminsyra-pyruvatsyra-transaminas (SGPT) och gamma-glutamyltransferas) före påbörjande av och med regelbundna intervall efter insättandet av behandling med Extavia, och därefter periodiskt i frånvaro av kliniska symtom.

Patienter med anemi, trombocytopeni eller leukopeni (ensamt eller i någon kombination) kan kräva mer intensiv övervakning av fullständig blodstatus, med differential- och trombocyträkning. Patienter som utvecklar neutropeni skall övervakas noga med avseende på utveckling av feber eller infektion. Det har förekommit rapporter om trombocytopeni med kraftig minskning av antalet trombocyter.

Lever och gallvägar

Asymtomatisk stegring av serumtransaminaser (i de flesta fall mild och övergående) var mycket vanligt förekommande hos patienter som behandlades med Extavia i kliniska studier. Liksom för andra beta-interferoner har fall av allvarlig leverskada, däribland leversvikt, rapporterats hos patienter som behandlats med Extavia. Oftast inträffade de mest allvarliga händelserna hos patienter som hade exponerats för andra känt levertoxiska läkemedel eller ämnen eller hos patienter med annan sjukdom t.ex. metastaserande malign sjukdom, svår infektion och sepsis eller alkoholmissbruk.

Patienter ska följas avseende tecken på leverskada. Vid förhöjda värden av serumtransaminaser skall noggrann övervakning och undersökning genomföras och utsättande av Extavia skall övervägas om höjningarna är betydande eller om det finns kliniska symtom på t.ex. gulsot. I frånvaro av kliniska tecken på leverskada och efter normalisering av leverenzymerna kan återinsättande av Extavia övervägas under noggrann uppföljning av leverfunktionen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) och hemolytisk anemi (HA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Dessutom har fall av HA som inte har samband med TMA, inklusive immun-HA, rapporterats med interferon beta-produkter. Livshotande och dödliga fall har rapporterats. Fall av TMA och/eller HA har rapporterats vid olika tidpunkter under behandlingen och kan inträffa flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. Om TMA och/eller HA diagnostiseras och ett samband med Extavia misstänks, krävs snabb behandling (överväg plasmabyte vid TMA), och omedelbar utsättning av Extavia rekommenderas.

Njurar och urinvägar

Försiktighet skall iaktas och noggrann övervakning övervägas när interferon beta ges till patienter med allvarlig njursvikt.

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med olika bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande, fokal, segmentell glomeruloskleros (FSGS), minimal förändringssjukdom (MCD), membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulopati (MGN) har rapporterats vid behandling med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda efter flera års behandling med interferon beta. Regelbunden kontroll av tidiga tecken eller symtom, t.ex. ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion, rekommenderas, särskilt hos patienter som löper hög risk för njursjukdom. Snabb behandling av nefrotiskt syndrom krävs och utsättande av behandling med Extavia bör övervägas.

Hjärtat

Försiktighet skall iaktas när Extavia ges till patienter med tidigare konstaterade hjärtsjukdomar. Patienter med tidigare konstaterad, signifikant hjärtsjukdom, som kongestiv hjärtsvikt, kranskärslsjukdom eller arytmi, skall övervakas med avseende på försämring av hjärtsjukdomen, särskilt i början av behandlingen med Extavia.

Även om Extavia inte har någon känd direktverkande hjärttoxicitet, kan de influensaliknande symtom som är associerade med beta interferon visa sig vara påfrestande för patienter med tidigare konstaterad, signifikant hjärtsjukdom. Under uppföljningen efter marknadsföring har det kommit mycket sällsynta rapporter om tillfälligt försämrad hjärtstatus i början av behandling med Extavia hos patienter med tidigare konstaterad, signifikant hjärtsjukdom.

Fall av kardiomyopati har rapporterats. Om kardiomyopati uppkommer och ett samband med Extavia misstänks, skall behandlingen sättas ut.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner (svåra akuta reaktioner som bronkspasm, anafylaxi och urtikaria) kan uppträda. Om reaktionerna är allvarliga, skall behandlingen med Extavia sättas ut och lämplig medicinsk intervention inledas.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället, inklusive infektion på injektionsstället och nekros på injektionsstället har rapporterats hos patienter som har använt Extavia (se avsnitt 4.8). Nekros på injektionsstället kan vara utbredd och omfatta såväl muskelfascia som fett, varför den kan resultera i ärrbildning. Debridering och mer sällan, krävs ibland hudtransplantation och läkningen kan ta upp till 6 månader.

Om det uppstår bristningar i huden, som kan vara associerade med svullnad eller dränering av vätska från injektionsstället, skall patienten rådaskonsultera sin läkare innan ytterligare injektioner med Extavia tas.

Om patienten har flera hudlesioner, bör Extavia-behandlingen avbrytas tills läkning skett. Patienter med enstaka lesioner kan fortsätta med Extavia under förutsättning att nekrosen inte är för omfattande, eftersom nekrosen på injektionsstället hos vissa patienter läkt även under behandling.

För att minimera risken för infektion på injektionsstället och nekros på injektionsstället skall patienterna rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik
- växla injektionsställe för varje dos

Förekomst av reaktioner på injektionsstället kan minska med användning av en autoinjektor. Majoriteten av patienterna använde autoinjektor i den pivotala studien på patienter med en enda klinisk episod som tyder på multipel skleros. I denna studie observerades både färre reaktioner och nekroser på injektionsstället jämfört med de andra pivotala studierna.

Patientens egen injektionsteknik skall regelbundet följas upp, särskilt om reaktioner på injektionsstället har uppstått.

Immunogenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. I kontrollerade kliniska prövningar togs serumprover var tredje månad för kontroll av utveckling av antikroppar mot Extavia.

I olika kontrollerade kliniska prövningar utvecklade mellan 23 % och 41 % av patienterna neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1b i serum, bekräftad genom positiva titrar vid åtminstone två på varandra följande tillfällen. Mellan 43 % och 55 % av dessa patienter återgick till en stabil antikroppsnegativ status (baserat på negativa titrar vid två på varandra följande tillfällen) under den efterföljande observationsperioden i berörd studie.

Utvecklingen av neutraliserande antikroppar är förknippad med en minskad klinisk effekt, men endast med avseende på skovaktivitet. Vissa analyser tyder på att denna effekt kan vara mer uttalad hos patienter med högre titernivåer av neutraliserande aktivitet.

I studien på patienter med en enda klinisk episod som tyder på multipel skleros observerades neutraliserande aktivitet, mätt var 6:e månad, vid minst ett tillfälle hos 32 % (89) av de patienter som omedelbart behandlades med Extavia. 60 % (53) av dessa patienter återgick till negativ status baserat på den senaste tillgängliga bedömningen inom en femårsperiod. Under denna studieperiod var utvecklingen av neutraliserande aktivitet förenad med en betydande ökning av antalet nya aktiva lesioner och T2-lesionsvolym på magnetisk resonanstomografi. Men denna verkar inte vara förknippad med en minskad klinisk effekt (vad avser tid till kliniskt definitiv multipel skleros [CDMS], tid till bekräftad EDSS-progress och återfallsfrekvensen).

Inga nya biverkningar har kopplats till utvecklingen av neutraliserande aktivitet.

In vitro har det påvisats att Extavia korsreagerar med naturligt interferon beta. Detta förhållande har dock inte undersökts *in vivo* och den kliniska relevansen av fyndet är oklar.

Det föreligger begränsade och inkonklusiva data för patienter som har utvecklat neutraliserande aktivitet och därefter fullföljt Extavia-behandling.

Beslutet att fortsätta eller avbryta behandlingen skall baseras på den kliniska sjukdomsaktiviteten snarare än på status för neutraliserande antikroppar.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Latexkänsliga personer

Det avtagbara skyddet på toppen av Extavia förfylld spruta innehåller ett derivat av naturgummilates. Även om ingen naturlig gummilates påvisats i skyddet, har säker användning av Extavia förfyllda sprutor hos latexkänsliga personer inte studerats och därför finns det en potentiell risk för överkänslighetsreaktioner som inte helt kan uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Effekten av behandling med 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) Extavia varannan dag på läkemedelsmetabolismen hos MS-patienter är inte känd. Kortikosteroid- eller ACTH-behandling av skov under upp till 28 dagar tolererades väl av patienter som samtidigt erhöll Extavia.

Då klinisk erfarenhet saknas hos MS-patienter, kan användningen av Extavia tillsammans med andra immunomodulatorer än kortikosteroider och ACTH ej rekommenderas.

Interferoner har rapporterats orsaka en reduktion av aktiviteten hos cytokrom P450-beroende enzymer i levern hos människor och djur. Försiktighet bör därför iaktas när Extavia administreras tillsammans med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som i hög grad är beroende av det cytokrom P450-systemet i levern för clearance, t ex. antiepileptika. Ytterligare försiktighet skall iaktas vid samtidig medicinering som påverkar de blodbildande organen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (fler än 1 000 graviditetsresultat) från interferon beta-graviditetsregister, nationella register och erfarenheter efter marknadsföringsgodkännande indikerar inga bevis på ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering före befruktningen eller exponering under graviditetens första trimester.

Exponeringstiden under första trimestern är dock osäker, eftersom data samlades in när interferon beta var kontraindicerat under graviditet, och behandlingen avbröts troligen när graviditet upptäcktes och/eller bekräftades. Erfarenhet vid exponering under andra och tredje trimestern är mycket begränsad.

Baserat på data från djurstudier (se avsnitt 5.3) finns det en möjlig, ökad risk för spontanabort. Risken för spontanaborter hos gravida kvinnor som exponeras för interferon beta kan inte adekvat utvärderas baserat på nuvarande tillgängliga uppgifter, men uppgifterna tyder än så länge inte på någon ökad risk.

Användning av Extavia kan övervägas under graviditet om det är kliniskt motiverat.

Amning

Begränsad information om överföring av interferon beta-1b till modersmjölk, tillsammans med de kemiska/fysiologiska egenskaperna hos interferon beta, tyder på att nivåerna av interferon beta-1b som utsöndras i modersmjölk är försumbara. Inga skadliga effekter på det ammade nyfödda/spädbarnet förväntas.

Extavia kan användas under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Biverkningar relaterade till det centrala nervsystemet som har samband med behandling med Extavia kan hos känsliga patienter påverka förmågan att köra eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det är vanligt med biverkningar i början av behandlingen, men i allmänhet avtar de under behandlingens gång. De vanligaste biverkningarna är ett influensaliknande symtomkomplex (feber, frossa, ledvärk, sjukdomskänsla, svettningar, huvudvärk eller muskelvärk,) som huvudsakligen beror på läkemedlets farmakologiska effekter. Reaktioner på injektionsstället uppträdde ofta efter administrering av Extavia. Rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta överkänslighet, infektion, nekros och diffusa reaktioner var signifikant associerade med behandling med Extavia 250 mikrogram (8,0 miljoner IE).

De allvarligaste biverkningarna som rapporterats inkluderar trombotisk mikroangiopati (TMA) och hemolytisk anemi (HA).

Generellt rekommenderas dositering i början av behandlingen för att öka tolerabiliteten för Extavia (se avsnitt 4.2). Influensaliknande symtom kan också lindras genom administrering av icke-steroida antiinflammatoriska medel. Förekomst av reaktioner på injektionsstället kan minskas med användning av en autoinjektor.

Tabeller över biverkningar

Nedanstående lista med biverkningar grundar sig på rapporter från kliniska provningar och från uppföljning efter marknadsföring (mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$ och mycket sällsynta $< 1/10\,000$) vid användning av Extavia. Den mest lämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Tabell 1 Biverkningar baserade på rapporter från kliniska provningar och som identifierats vid användning efter godkännande (frekvenser (där de är kända) beräknade utifrån poolade data från kliniska provningar)

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ovanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Minskat antal lymfocyter ($< 1\,500/\text{mm}^3$) ^e , Minskat antal vita blodkroppar ($< 3\,000/\text{mm}^3$) ^e , Minskat absolut antal neutrofiler ($< 1\,500/\text{mm}^3$) ^e	Lymfadenopati, Anemi	Trombocytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^d inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom ^b	Hemolytisk anemi ^{a/d}
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner	Kapillärläckage-syndrom vid befintlig monoklonal gammopati ^a
Endokrina systemet		Hypotyröidism		Hypertyroidism, Sköldkörtel-rubbning	
Metabolism och nutrition		Viktökning, viktninskning	Förhöjda triglycerider i blodet	Anorexi ^a	
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd	Självmodsförsök (se även avsnitt 4,4), Emotionell labilitet		Depression, Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, Sömnlöshet		Konvulsioner		Yrsel
Hjärtat		Takykardi		Kardiomyopati ^a	Hjärtklappning
Blodkärl		Hypertoni			Vasodilatation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm ^a	Pulmonell arteriell hypertoni ^c
Magtarmkanalen	Buksmärtor			Pankreatit	Illamående, Kräkningar, Diarré
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT > 5 gånger baslinjen) ^e	Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT > 5 gånger baslinjen) ^e , Förhöjt bilirubin	Förhöjt gammaglutamyl-transferas, Hepatit	Leverskada Leversvikt ^a	
Hud och subkutan vävnad	Utslag, Hudsjukdomar	Urtikaria, Pruritus, Alopeci	Missfärgning av huden		

Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad	Myalgi, Muskelhypertoni, Artralgi				Läkemedels-inducerad lupus erythematosus
Njurar och urinvägar	Utrinrängning		Nefrotiskt syndrom, Glomeruloskleros (se avsnitt 4.4) ^{a, b}		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi, Impotens, Metrorragi			Menstruations-rubbningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion på injektionsstället (olika typer ^d), Influensaliknande symtom (komplex ^g), Smärta, Feber, Frossa, Perifert ödem, Asteni	Nekros på injektionsstället, Bröstmärta, Obehag			Svettning

^a Biverkningar erhållna enbart efter marknadsintroduktionen.

^b Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4).

^c Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan ”Pulmonell arteriell hypertoni”.

^d Livshotande och/eller dödliga fall har rapporterats.

^e Laboratorieavvikelse

^f ”Reaktion på injektionsstället (olika typer)” omfattar alla biverkningar som inträffar på injektionsstället (förutom nekros på injektionsstället), t.ex. följande termer: atrofi på injektionsstället, ödem på injektionsstället, blödning på injektionsstället, överkänslighet på injektionsstället, infektion på injektionsstället, inflammation på injektionsstället, knöl på injektionsstället, smärta på injektionsstället och reaktion på injektionsstället.

^g ”Influensaliknande symtomkomplex” betecknar influensasyndrom och/eller en kombination av minst två av biverkningarna: feber, frossa, myalgi, sjukdomskänsla, svettning.

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Interferon beta-1b har getts i individuella doser upp till 5 500 mikrogram (176 miljoner IE) intravenöst, 3 ggr per vecka, till vuxna cancerpatienter utan allvarliga biverkningar avseende vitalfunktioner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunostimulantia, interferoner, ATC-kod: L03AB08

Interferoner tillhör en grupp naturligt förekommande proteiner: cytokinerna. Interferonerna har en molekylvikt på mellan 15 000 och 21 000 dalton. Tre större grupper av interferoner är identifierade – alfa, beta och gamma. Interferon alfa, interferon beta och interferon gamma har överlappande men likväl skilda biologiska funktioner. Verkningarna av interferon beta-1b är artspecifika, varför den mest relevanta farmakologiska kunskapen om interferon beta-1b härrör från studier av humanceller *in vitro* och från humanstudier *in vivo*.

Verkningsmekanism

Interferon beta-1b har visat sig ha både antivirala och immunreglerande egenskaper. Verkningsmekanismerna vid behandlingen av multipel skleros är inte helt klarlagda. Det är emellertid känt att de biologisk responsmodifierande egenskaperna hos interferon beta-1b förmedlas genom dess interaktioner med specifika cellreceptorer på ytan av humana celler. Bindningen av interferon beta-1b till dessa receptorer leder till uttryck av ett antal genprodukter som antas mediera den biologiska effekten av interferon beta-1b. Ett antal av dessa substanser har återfunnits i serum och cellfraktioner från blod från patienter behandlade med interferon beta-1b. Interferon beta-1b minskar bindningsaffiniteten och ökar internaliseringen och nedbrytningen av interferon gamma-receptorerna. Interferon beta-1b ökar även suppressoraktiviteten hos mononukleära celler i perifert blod.

Klinisk effekt och säkerhet

Inga enskilda studier har utförts avseende hur Extavia påverkar de kardiovaskulära och respiratoriska systemen eller funktionen hos endokrina organ.

Skovvis förlöpande MS

En kontrollerad klinisk prövning har utförts med Extavia på patienter med skovvis förlöpande multipel skleros och förmåga att gå utan hjälp (utgångsläge enligt EDSS på 0 till 5,5). Hos patienter som fick Extavia fick man en reduktion av frekvensen (30 %) och svårighetsgraden för de kliniska skoven och av antalet sjukhusvistelser orsakade av sjukdomen. En förlängning av den skovfria perioden noterades också. Extavia har ej visats ha någon effekt på skovens längd eller på symtomen mellan skoven, och ingen signifikant effekt sågs på sjukdomens progress vid skovvis förlöpande multipel skleros.

Sekundär progressiv MS

Två kontrollerade kliniska prövningar har utförts med Extavia, på totalt 1657 patienter med sekundär progressiv multipel skleros (utgångsläge enligt EDSS på 3 till 6,5; d.v.s. patienterna kunde gå). Patienter med lindrig sjukdom och patienter som inte kunde gå har inte undersökts. De båda studierna gav motsäggande resultat vad gäller den primära effektvariabeln tid till bekräftad sjukdomsprogress, som ett användes som mått på fördröjningen av handikapputveckling:

Den ena studien uppvisade en statistiskt signifikant förlängning av tiden till progress av handikapp (hazardkvot = 0,69; 95 % konfidensintervall (0,55; 0,86), $p=0,0010$, vilket motsvarar en riskreduktion på 31 % med Extavia) samt av tidsintervallet till det att patienten blev rullstolsbunden (hazardkvot = 0,61; 95 % konfidensintervall (0,44; 0,85), $p=0,0036$, vilket motsvarar en riskreduktion på 39 % med Extavia) hos patienter som fick Extavia. Denna effekt kvarstod under observationsperioden på upp till 33 månader. Behandlingseffekten sågs hos patienter med alla grader av handikapp som studerades och var oberoende av skovaktiviteten.

I den andra prövningen av Extavia vid sekundär progressiv multipel skleros sågs ingen förlängning av tiden till progress av handikapp. De patienter som deltog i denna studie hade totalt sett mindre aktiv sjukdom än de i den andra studien av sekundär progressiv multipel skleros.

I retrospektiva metaanalyser som inkluderade data från båda studierna påvisades en statistiskt signifikant övergripande behandlingseffekt ($p=0,0076$; 8,0 miljoner IE Extavia jämfört med samtliga placebo-patienter).

Retrospektiva analyser av subgrupper visade att behandlingseffekt på progress av handikapp är mest sannolik hos patienter som har aktiv sjukdom innan behandlingen påbörjas (hazardkvot 0,72; 95 % konfidensintervall (0,59; 0,88), $p=0,0011$, vilket motsvarar en riskreduktion på 28 % med Extavia hos patienter med skov eller uttalad EDSS-progression, 8,0 miljoner IE Extavia gentemot alla placebo-patienter). Dessa retrospektiva analyser av subgrupper tyder på att såväl skov som uttalad progress av EDSS (EDSS >1 steg, eller >0,5 steg för EDSS-värden ≥ 6 , under de senaste två åren) kan vara till hjälp för att identifiera patienter med aktiv sjukdom.

I båda studierna fick man en reduktion av frekvensen (30 %) av kliniska skov hos patienter med sekundär progressiv multipel skleros som fick Extavia. Extavia har ej visats ha någon effekt på skovens längd.

En enda klinisk episod som tyder på MS

En kontrollerad klinisk prövning med Extavia utfördes på patienter med en enda klinisk episod och magnettomografi (MRT)-fynd som tyder på multipel skleros (minst två kliniskt tysta lesioner på T2-viktade MRT-bilder). Patienter med monofokal eller multifokal sjukdomsdebut inkluderades (dvs patienter med kliniskt belägg av en enda respektive minst två lesioner i det centrala nervsystemet). Andra sjukdomar än multipel skleros som bättre kunde förklara patientens tecken och symtom måste ha uteslutits. Denna studie bestod av två faser, en placebo-kontrollerad fas följt av en förhandsplanerad uppföljningsfas. Den placebo-kontrollerade fasen varade i två år eller tills patienten utvecklade kliniskt definitiv multipel skleros (CDMS), vilket som än kom först. Efter den placebo-kontrollerade fasen, gick patienterna in i en förhandsplanerad uppföljningsfas med Extavia för att utvärdera effekten av omedelbart insatt kontra fördröjd behandling med Extavia. Man jämförde patienter som först randomiserats till behandlingsgruppen med Extavia ("grupp med omedelbart insatt behandling") eller med placebo ("grupp med fördröjd behandling"). Patienter och provare förblev blindade vad gäller allokeringen till den initiala behandlingen.

I den placebo-kontrollerade fasen, fördröjde Extavia progressionen från den första kliniska episoden till kliniskt definitiv multipel skleros (CDMS) på ett statistiskt signifikant och kliniskt meningsfullt sätt, med en riskreduktion som motsvarade 47 % (hazardkvot = 0,53, 95 % konfidensintervall (0,39, 0,73), $p<0,0001$). Under studieperioden på 2 år uppträdde CDMS hos 45 % av patienterna i placebogruppen jämfört med 28 % av patienterna i Extavia-gruppen (Kaplan-Meier-skattningar). Extavia förlängde tiden till CDMS med 363 dagar, från 255 dagar i placebogruppen till 618 dagar i Extavia-gruppen (baserat på den 25:e percentilen). Denna effekt av behandlingen var fortfarande påtaglig efter det extra året med uppföljning då riskreduceringen var 41 % (hazardkvot = 0,59, 95 % konfidensintervall (0,42, 0,83), $p=0,0011$). Inom studieperioden om tre år, inträffade CDMS hos 51 % av gruppen med fördröjd behandling, jämfört med 37 % hos gruppen med omedelbart insatt behandling (Kaplan-Meier-skattningar). Den bestående effekten av behandlingen observerade även om majoriteten av patienterna från placebogruppen behandlades med Extavia under studiens tredje år.

Att behandlingseffekten var robust visades också av fördröjningen av progression till multipel skleros enligt McDonaldkriterierna. Under 2 år var risken 85 % i placebogruppen och 69 % i Extavia-gruppen (hazardkvot = 0,57, 95 % konfidensintervall (0,46, 0,71), $p<0,00001$).

Efter tre år visade en förhandsplanerad interimsanalys på att EDSS-progression (bekräftad ökning i EDSS på mer än eller lika med 1,0 jämfört med basnivå) inträffade hos 24 % av patienterna i gruppen med fördröjd behandling, jämfört med 16 % hos gruppen med omedelbart insatt behandling [hazardkvot = 0,6, 95 % konfidensintervall (0,39, 0,92), $p=0,022$]. Det finns inga belägg för nytta i termer av bekräftad handikapputveckling hos majoriteten av patienter, som erhåller "omedelbar" behandling. Uppföljning av patienter sker för att erhålla ytterligare data. Ingen förbättring, som kan hänföras till Extavia, sågs i livskvalitet (mätt som FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

Subgruppsanalyser enligt baslinjefaktorer gav stöd för effekt i alla utvärderade subgrupper. Signifikanta effekter erhöles också hos patienter med mindre spridd och mindre aktiv sjukdom vid tidpunkten för den första episoden. Risk för progression till CDMS under 2 år hos patienter med monofokal debut 47 % för placebo- och 24 % för Extavia-gruppen, 41 % respektive 20 % utan gadolinium-(Gd)-förstärkning, och, 39 % respektive 18 % med färre än nio T2-lesioner. Ytterligare subgruppsanalyser indikerade hög risk för progression till CDMS inom 2 år hos monofokala patienter med minst nio T2-lesioner (55 % risk för placebogruppen mot 26 % för Extavia-gruppen) eller Gd-förstärkning (63 % mot 33 %). Hos multifokala patienter var risken för CDMS oberoende av MRT-fynd vid baslinjen vilket indikerar hög risk för att utveckla CDMS på grund av sjukdomens spridning baserat på kliniska fynd. Långsiktig effekt av tidig behandling med Extavia är emellertid okänd också i dessa högriskgrupper eftersom denna studie främst syftade till att skatta tiden till CDMS, inte den långsiktiga sjukdomsutvecklingen. Vidare finns det för närvarande ingen väletablerad definition av en högriskpatient, även om ett mer konservativt förhållningssätt är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid en första MRT-undersökning och minst en ny T2- eller en ny Gd-förstärkt lesion vid uppföljande MRT-undersökning, tagen minst en månad efter den initiala undersökningen. Under alla omständigheter bör behandling övervägas endast för dem som klassificerats som högriskpatienter.

Behandling med Extavia tolererades väl i studien på patienter med en enda klinisk episod vilket framgår av den stora andel som slutförde prövningen (92,8 % i Extavia-gruppen). I studien på patienter med en första klinisk episod inleddes behandlingen med dositering och administrering av icke-steroida antiinflammatoriska medel för att öka tolerabiliteten för Extavia. Dessutom använde majoriteten av patienterna autoinjektor under hela studien.

Skovvis förlöpande MS, sekundär progressiv MS och en enda klinisk episod som tyder på MS

I alla multipel sklerosstudier hade Extavia effekt när det gällde att minska sjukdomsaktiviteten (akut inflammation i centrala nervsystemet och permanenta vävnadsförändringar), mätt med magnetkameraavbildning (MRT). Sambandet mellan sjukdomsaktivitet mätt med MRT och det kliniska sjukdomsförloppet är för närvarande ej fullständigt klarlagt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumkoncentrationer av Extavia har undersökts hos patienter och friska frivilliga försökspersoner med hjälp av en bioassay som inte var helt specifik. Maximala serumkoncentrationer på 40 IE/ml uppnås 1-8 timmar efter subkutan injektion av 500 mikrogram (16,0 miljoner IE) interferon beta-1b. Olika studier visade på ett genomsnittligt totalclearance och en halveringstid för dispositionsfaserna på som högst 30 ml/min⁻¹/kg⁻¹ respektive 5 timmar.

Administrering av Extavia injektioner varannan dag leder inte till förhöjda serumkoncentrationer eller påverkan på farmakokinetiken.

Den absoluta biotillgängligheten efter subkutan injektion av interferon beta-1b var ca 50 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga akuta toxicitetsstudier har utförts. Studier av upprepad dosering utfördes på Rhesusapa eftersom gnagare inte reagerar på humant interferon beta. Övergående hypertermi observerades liksom en markant ökning av antalet lymfocyter och en markant minskning av antalet trombocyter och segmenterade neutrofiler.

Inga långtidsstudier har utförts. Reproduktionsstudier med Rhesusapor visade toxisk effekt på moder och ökad missfallsfrekvens vilket resulterade i prenatal mortalitet. Inga missbildningar har observerats hos de överlevande djuren.

Inga fertilitetsstudier har utförts. Ingen påverkan observerades på brunstcykeln hos apa. Erfarenhet från andra interferoner tyder på en risk för sänkt fertilitet hos både hanar och honor.

Ingen mutagen effekt konstaterades i det enda utförda genotoxiska testet (Ames test). Carcinogenicitetsstudier har ej genomförts. Ett celltransformationstest in vitro gav ingen indikation på carcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Humant albumin
Mannitol (E421)

Spädningsvätska:

Natriumklorid
Vatten till injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom den medföljande spädningsvätska lösningsvätska som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter upplösning. Emellertid har den visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C – 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

3 ml injektionsflaska (klart typ I-glas) med propp av butylgummi (typ I) med aluminiumkapsel innehållandes 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) av (rekombinant interferon beta-1b) pulver.

Spädningsvätska

2,25 ml graderad (med dosmarkeringar om: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) förfylld spruta (typ I-glas) med 1,2 ml spädningsvätska

Förpackningsstorlekar

- Förpackning med 5 injektionsflaskor med pulver och 5 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- Förpackning med 14 injektionsflaskor med pulver och 14 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- Förpackning med 15 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- Förpackning med 14 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 3-månaders multipack med 42 (3x14) injektionsflaskor med pulver och 42 (3x14) förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 3-månaders multipack med 45 (3x15) injektionsflaskor med pulver och 45 (3x15) förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 3-månaders multipack med 42 (3x14) injektionsflaskor med pulver och 45 (3x15) förfyllda sprutor med spädningsvätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Skyddet på toppen av den förfyllda sprutan innehåller ett derivat av naturligt gummilatex. Därför kan skyddet innehålla naturgummilatex, som inte bör hanteras av personer som är känsliga för denna substans.

Beredning

Vid beredning av pulver ansluts den förfyllda sprutan med spädningsvätska till en kanyl eller en adapter och 1,2 ml spädningsvätska (natriumklorid 5,4 mg/ml (0,54) % injektionsvätska, lösning) tillsätts i Extavia-flaskan. Pulvret skall upplösas helt utan omskakning. Efter beredning skall 1,0 ml av lösningen dras från flaskan upp i sprutan för administrering av 250 mikrogram Extavia.

Inspektion före användning

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Den färdigberedda lösningen är färglös eller svagt gul och mer eller mindre opalskimrande.

Läkemedlet ska kasseras om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

Hantering och avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/454/008-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 maj 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 20 maj 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. PSUR-cykeln för Extavia är anpassad till den korshänvisade produkten, Betaferon, tills annat anges.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
interferon beta-1b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) interferon beta-1b.
1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon-beta-1b efter beredning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Spädningsvätska: Natriumklorid, vatten till injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

5 injektionsflaskor med pulver och 5 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska

14 injektionsflaskor med pulver och 14 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska

15 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska

14 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning efter rekonstituering med 1,2 ml spädningsvätska.

Till engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C – 8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/454/008	15 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/010	5 injektionsflaskor med pulver och 5 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/011	14 injektionsflaskor med pulver och 14 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/013	14 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med spädningsvätska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Extavia

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELST NAMN

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
interferon beta-1b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) interferon beta-1b.
1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon-beta-1b efter beredning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Spädningsvätska: Natriumklorid, vatten till injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

3-månaders multipack: 42 (3 paket om 14) injektionsflaskor med pulver och 42 (3 paket om 14) förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska.

3-månaders multipack: 45 (3 paket om 15) injektionsflaskor med pulver och 45 (3 paket om 15) förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska.

3-månaders multipack: 42 (3 paket om 14) injektionsflaskor med pulver och 45 (3 paket om 15) förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning efter rekonstituering med 1,2 ml spädningsvätska.

Till engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C – 8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/454/009	3-månaders multipack bestående av 45 injektionsflaskor med pulver och 45 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/012	3-månaders multipack bestående av 42 injektionsflaskor med pulver och 42 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/014	3-månaders multipack bestående av 42 injektionsflaskor med pulver och 45 förfyllda sprutor med spädningsvätska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Extavia

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELST NAMN

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
interferon beta-1b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) interferon beta-1b.
1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon-beta-1b efter beredning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: Humant albumin, mannitol.

Spädningsvätska: Natriumklorid, vatten till injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

14 injektionsflaskor med pulver och 14 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska. Del av en 3-månaders multipack. Säljs ej separat.

15 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska. Del av en 3-månaders multipack. Säljs ej separat.

14 injektionsflaskor med pulver och 15 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska. Del av en 3-månaders multipack. Säljs ej separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning efter rekonstituering med 1,2 ml spädningsvätska.

Till engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELST MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C – 8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/454/009	3-månaders multipack bestående av 45 injektionsflaskor med pulver och 45 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/012	3-månaders multipack bestående av 42 injektionsflaskor med pulver och 42 förfyllda sprutor med spädningsvätska
EU/1/08/454/014	3-månaders multipack bestående av 42 injektionsflaskor med pulver och 45 förfyllda sprutor med spädningsvätska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Extavia

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT
ÖGA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver till injektionsvätska, lösning
interferon beta-1b
Subkutan användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

Omedelbar administrering efter beredning rekommenderas. Stabilitet för användning har visats i 3 timmar vid 2 °C – 8 °C.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

250 mikrog (8,0 miljoner IE) per ml efter beredning

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER MED FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spädningsvätska för beredning av Extavia
1,2 ml natriumkloridlösning 5,4 mg/ml

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läs bipacksedeln före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för Extavia
För subkutan användning efter beredning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,2 ml natriumkloridlösning 5,4 mg/ml

6. ÖVRIGT

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Extavia 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning interferon beta-1b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Extavia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Extavia
3. Hur du använder Extavia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Extavia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Bilaga – procedur vid självinjektion

1. Vad Extavia är och vad det används för

Vad Extavia är

Extavia är en typ av läkemedel som kallas interferon. Interferoner är proteiner som produceras i kroppen och som hjälper till att bekämpa attacker mot immunsystemet, t.ex. virusinfektioner.

Hur Extavia verkar

Multipel skleros (MS) är ett långvarigt tillstånd som påverkar centrala nervsystemet (CNS), särskilt hjärnans och ryggmärgens funktion. Vid MS förstör inflammation den skyddande skidan (som kallas myelin) runt nerverna i CNS och hindrar nerverna från att fungera ordentligt. Detta kallas demyelinisering.

Den exakta orsaken till MS är okänd. Man tror att en onormal reaktion i kroppens immunsystem spelar en viktig roll i den CNS-skadande processen.

CNS-skadan kan uppstå vid en MS-attack (skov). Den kan orsaka tillfällig funktionsnedsättning, som svårigheter att gå. Symtomen kan försvinna helt eller delvis.

Det har visats att interferon beta-1b förändrar immunsystemets svar och bidrar till att minska sjukdomsaktiviteten.

Hur Extavia hjälper dig att bekämpa sjukdomen:

Enstaka kliniska händelser som tyder på hög risk att utveckla multipel skleros: Extavia har visats fördröja utvecklingen till definitiv multipel skleros.

Skovvis förlöpande multipel skleros: Personer med skovvis förlöpande MS har sporadiska attacker eller skov under vilka symtomen blir märkbart värre. Extavia har visats minska antalet attacker och göra dem mindre allvarliga. Det minskar antalet sjukhusvistelser på grund av sjukdomen och förlänger tiden utan skov.

Sekundär progressiv multipel skleros: I vissa fall märker personer med skovvis förlöpande MS att deras symtom förvärras och att de utvecklar en annan form av MS som kallas sekundär progressiv MS. I och med detta märker de att de blir allt sämre, oavsett om de får skov eller inte. Extavia kan minska antalet attacker och svårighetsgraden av attackerna, samt fördröja funktionsnedsättningens fortskridande.

Vad Extavia används för

Extavia är avsett att användas hos patienter

- ▶ **som för första gången har fått symtom som tyder på att de löper stor risk att utveckla multipel skleros.** Innan någon behandling ges kommer läkare att utesluta alla andra tillstånd som kan förklara symtomen.
- ▶ **som har skovvis förlöpande MS med minst två skov under de senaste två åren.**
- ▶ **med sekundär progressiv MS med aktiv sjukdom, som visar sig genom skov.**

2. Vad du behöver veta innan du använder Extavia

Använd inte Extavia

- **om du är allergisk** mot naturligt eller rekombinant interferon beta-1b, humant albumin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
 - **om du för närvarande lider av svår depression och/eller har självmordstankar** (se "Varningar och försiktighet" och avsnitt 4, "Eventuella Biverkningar").
 - om du har **en allvarlig leversjukdom** (se "Varningar och försiktighet", "Andra läkemedel och Extavia" och avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").
- ▶ **Tala om för din läkare** om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Extavia:

- **Om du har monoklonal gammopati.** Detta är **en störning i immunsystemet vid vilken det finns onormala proteiner i blodet.** Problem med de tunna blodkärlen (kapillärerna) kan uppstå (systemiskt kapillärläckagesyndrom) vid användning av läkemedel som Extavia. Detta kan leda till chocktillstånd (kollaps), och kan till och med vara livshotande.
- **Om du har haft depression eller har depression eller tidigare har haft självmordstankar.** Din läkare kommer att övervaka dig noga under behandlingen. Om din depression och/eller dina självmordstankar är allvarliga, kommer du inte att ordinerats Extavia (se även "Använd inte Extavia").

Om du **någon gång har haft krampanfall eller om du tar läkemedel för behandling av epilepsi** (antiepileptika). Din läkare kommer då att övervaka din behandling noggrant (se också avsnitt "Andra läkemedel och Extavia" samt avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

- Om du har **allvarliga njurproblem** kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion under behandlingen.
- **Om du någonsin har haft en allergisk reaktion mot latex.** Skyddet på toppen av den förfyllda sprutan innehåller ett derivat av naturligt gummilatex. Därför kan skyddet innehålla naturgummilatex.

Din läkare behöver också få veta följande **under tiden du använder Extavia**:

- **Om du får symtom som klåda över hela kroppen, svullet ansikte och/eller svullen tunga eller plötslig andfåddhet.** Detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighet) som kan vara livshotande.
- **Om du känner dig påtagligt mer ledsen eller förtvivlad än vad du gjorde innan du började med behandlingen eller om du får självmordstankar.** Om du blir deprimerad under tiden du tar Extavia kan du behöva speciell behandling och din läkare kommer att övervaka dig noggrant och kan också överväga att avbryta din behandling. Om du lider av allvarlig depression och/eller självmordstankar, kommer du inte att behandlas med Extavia (se även avsnittet ”Använd inte Extavia”).
- **Om du märker att du lättare får blåmärken, blöder mer än vanligt efter skada eller om det verkar som om du får många infektioner.** Detta kan vara symtom på minskat antal blodkroppar eller blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera). Du kan behöva extra övervakning av din läkare.
- **Om du drabbas av aptitförlust, trötthet, illamående, upprepade kräkningar, och särskilt om du märker utbredd klåda, gulfärgning av huden eller ögonvitorna eller lätt får blåmärken.** Dessa symtom kan tyda på problem med levern. Förändrade leverfunktionsvärden förekom hos patienter som behandlades med Extavia i kliniska studier. Liksom när det gäller andra beta-interferoner har allvarliga leverskador, inklusive fall av leversvikt, i sällsynta fall rapporterats hos patienter som tar Extavia. De allvarligaste fallen rapporterades hos patienter som tog andra läkemedel eller som led av sjukdomar som påverkar levern (t.ex. alkoholmissbruk, allvarlig infektion).
- **Om du får symtom t.ex. oregelbunden hjärtrytm, svullnad t.ex. i vrister eller ben, eller andnöd.** Detta kan tyda på en hjärtmuskelsjukdom (kardiomyopati), som har rapporterats hos patienter som använder Extavia.
- **Om du får magsmärtor som strålar ut i ryggen och/eller du mår illa eller får feber.** Detta kan tyda på en inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), som har rapporterats vid användning av Extavia. Detta är ofta förknippat med en förhöjning av vissa blodfetter (triglycerider).
 - ▶ **Sluta använda Extavia och tala omedelbart om för din läkare** om något av detta händer dig.

Övrigt att ta hänsyn till när du använder Extavia:

- **Du kommer att behöva lämna blodprov** för blodkroppsräkning, tester av blodkemi och leverenzymen. Detta kommer att ske **innan du börjar använda Extavia, regelbundet efter att behandlingen med Extavia har påbörjats och sedan med jämna mellanrum under behandlingen**, även om du inte har några särskilda symtom. Dessa blodprover kommer att tas utöver de tester som normalt utförs för att kontrollera din MS.
- **Om du har en hjärtsjukdom, kan de influensaliknande symtom, som ofta förekommer i början av behandlingen, visa sig vara påfrestande för dig.** Extavia måste användas med försiktighet och din läkare kommer att övervaka dig med avseende på en försämring av din hjärtsjukdom, särskilt i början av behandlingen. Extavia i sig påverkar inte hjärtat direkt.
- **Funktionen hos din sköldkörtel kommer att kontrolleras regelbundet** eller när din läkare anser det vara nödvändigt av andra skäl.
- **Extavia innehåller humant albumin och därför finns det en potentiell risk för överföring av virussjukdomar.** Risken för överföring av Creutzfeld-Jacobs sjukdom (CJD) kan inte uteslutas.
- **Under behandling med Extavia kan kroppen producera substanser som kallas neutraliserande antikroppar**, som kan reagera med Extavia (neutraliserande aktivitet). Man vet ännu inte om dessa neutraliserande antikroppar reducerar behandlingens effekt. Neutraliserande antikroppar produceras inte hos alla patienter. Det går för närvarande inte att förutse vilka patienter som tillhör denna grupp.
- **Under behandling med Extavia, kan njurproblem, inklusive ärrbildning (glomeruloskleros) uppträda, vilket kan minska din njurfunktion.** . Din läkare kan utföra tester för att kontrollera din njurfunktion.
- **Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen.** Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Extavia. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.
- **Blek eller gul hud eller mörkfärgad urin, eventuellt i samband med ovanlig yrsel, trötthet eller andnöd kan uppstå under din behandling.** Detta kan vara symtom på nedbrytning av röda blodkroppar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Extavia. Din läkare kan ta blodprov. Informera din läkare om andra läkemedel du tar samtidigt med Extavia.

Reaktioner på injektionsstället

Vid behandling med Extavia är det troligt att du drabbas av reaktioner på injektionsstället.

Symtomen omfattar rodnad, svullnad, förändrad hudfärg, inflammation, smärta och överkänslighet. Infektion runt injektionsstället och hud- och vävnadsskador (nekros) är inte lika vanliga. Med tiden brukar reaktionerna på injektionsstället bli mindre vanliga.

Hud- och vävnadsnedbrytning på injektionsstället kan orsaka ärrbildning. Om denna är kraftig kan en läkare behöva ta bort främmande materia och död vävnad (debridering), och i sällsynta fall krävs hudtransplantation. Läkningen kan ta upp till 6 månader.

För att minska risken för reaktioner på injektionsstället, såsom en infektion eller nekros, ska du:

- använda en steril (aseptisk) injektionsteknik
- växla injektionsställe för varje injektion (se bilaga ”Procedur vid självinjektion”)

Genom att använda en autoinjektor och byta injektionsställe för varje injektion kan du minska frekvensen av reaktioner på injektionsstället. Din läkare eller sjuksköterska kan berätta mer om detta.

Om du får bristningar i huden, förenad med svullnad eller vätska som läcker ut från injektionsstället:

- ▶ **Avbryt injicering med Extavia** och tala med din läkare.
- ▶ **Om du bara har ett sårigt injektionsställe (lesion) och vävnadsskadan (nekros) inte är alltför omfattande kan du fortsätta att använda Extavia.**
- ▶ **Om du har fler än ett sårigt injektionsställe (multipla lesioner) måste du sluta använda Extavia tills huden har läkt.**

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera din injektionsteknik, särskilt om du får reaktioner på injektionsstället.

Barn och ungdomar

Det har inte gjorts några formella kliniska prövningar på barn eller ungdomar. Men det finns data från behandling av ungdomar mellan 12 och 17 års ålder, som tyder på att säkerheten av Extavia för denna grupp liknar den för vuxna. Extavia bör inte användas till barn som är yngre än 12 år, eftersom det inte finns någon information tillgänglig för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Extavia

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen använt eller kan tänkas använda läkemedel.

Inga formella interaktionsstudier har utförts för att undersöka om Extavia påverkar andra läkemedel eller påverkas av dem.

Användning av Extavia tillsammans med andra läkemedel som påverkar immunsystemet rekommenderas inte, med undantag för antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH).

Extavia skall användas med försiktighet tillsammans med:

- **läkemedel som behöver ett visst enzymsystem i levern** (det s.k. cytokrom P450-systemet) för att avlägsnas från kroppen, t.ex. läkemedel som används för behandling av epilepsi (t.ex. fenytoin).
- **läkemedel som påverkar produktionen av blodkroppar.**

Extavia med mat och dryck

Extavia injiceras under huden. Därför tror man inte att mat och dryck har någon effekt på Extavia.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på det ammade nyfödda/spädbarnet förväntas. Extavia kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Extavia kan orsaka biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Om du är särskilt känslig, kan detta påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Extavia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Extavia

Behandlingen med Extavia skall alltid inledas under övervakning av en läkare som har erfarenhet av behandlingen av multipel skleros.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är att varannan dag (en gång varannan dag) injicera 1,0 ml av den färdigberedda Extavia injektionslösningen under huden (subkutan) (se bilaga "Procedur vid självinjektion" i den andra delen av denna bipacksedel). 1,0 ml motsvarar dosen 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.

Generellt ska behandlingen inledas med en låg dos om 0,25 ml (62,5 mikrogram). Dosen kommer sedan att successivt höjas till en full dos om 1,0 ml (250 mikrogram).

Dosen bör höjas vid var fjärde injektion i fyra steg (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Din läkare kan tillsammans med dig besluta att ändra tidsintervallen för dosökning beroende på de biverkningar som du kan uppleva i början av behandlingen. Din läkare kommer att avgöra detta i samråd med dig.

Förberedelse för injektion

Före injektion måste en bruksfärdig Extavia-lösning göras i ordning från en injektionsflaska med Extavia-pulver och 1,2 ml vätska från den förfyllda sprutan med spädningsvätska. Antingen gör din läkare eller sjuksköterska det eller också gör du det själv, sedan du först fått noggranna instruktioner och övat dig.

Detaljerade anvisningar för hur du själv injicerar Extavia under huden finns i bilagan i slutet av denna bipacksedel. Dessa anvisningar talar också om hur du gör i ordning Extavia-lösningen för injektion.

Byt injektionsställe med jämna mellanrum. Se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet" och följ anvisningarna under "Växla injektionsställe" i bilagan i slutet av denna bipacksedel.

Behandlingens längd

Det är inte känt hur länge behandling med Extavia bör pågå. **Din läkare avgör tillsammans med dig hur länge behandlingen bör pågå.**

Om du använt för stor mängd av Extavia

Inga livshotande symtom uppkom ens då man gav en dos som var många gånger högre än den rekommenderade för behandling av MS.

- **Kontakta din läkare** om du injicerat för mycket Extavia eller injicerat för ofta.

Om du har glömt att använda Extavia

Om du har glömt att ge dig själv en injektion vid rätt tidpunkt ska du göra det så snart du kommer på det. Nästa injektion ska tas 48 timmar senare.

Injicera inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt.

Om du slutar att använda Extavia

Diskutera med din läkare om du avslutar eller vill avsluta behandlingen. Extavia är inte känt för att orsaka akuta abstinenssymtom vid behandlingsslut.

- Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Extavia kan orsaka allvarliga biverkningar. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

► **Berätta omedelbart för din läkare och sluta använda Extavia:**

- om du får symtom såsom klåda över hela kroppen, svullet ansikte och/eller svullen tunga eller plötslig andfåddhet.
- om du känner dig påtagligt mer ledsen eller förtvivlad än vad du gjorde innan du började med behandlingen eller om du får självmordstankar.
- om du märker ovanliga blåmärken, blöder mer än vanligt efter skada eller om det verkar som om du får många infektioner.
- om du drabbas av aptitförlust, trötthet, illamående, upprepade kräkningar, särskilt om du märker utbredd klåda, gulfärgning av huden eller ögonvitorna eller lätt får blåmärken.
- om du får symtom som oregelbunden hjärtrytm, svullnad t.ex. i vristen eller ben, eller andnöd.
- om du får magsmärtor som strålar ut i ryggen och/eller du mår illa eller får feber.

► **Tala om för din läkare omedelbart:**

- om du får några eller alla av dessa symtom: löddrig urin, trötthet, svullnad, särskilt i anklarna och ögonlocken och viktökning, eftersom de kan vara tecken på ett eventuellt njurproblem.

Det är vanligt med biverkningar i början av en behandling, men i allmänhet avtar de under behandlingens gång.

De vanligaste biverkningarna är:

- **influenسالiknande symtom** som feber, frossa, ledvärk, allmän sjukdomskänsla, svettningar, huvudvärk och muskelvärk. Dessa symtom kan lindras med paracetamol eller icke-steroida antiinflammatoriska medel som ibuprofen.
- **reaktioner på injektionsstället.** Symtom som rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, infektion, smärta, överkänslighet, vävnadsskada (nekros). Se ”Varningar och försiktighet” i avsnitt 2 för mer information och vad du ska göra om du får reaktioner på injektionsstället. Dessa kan minskas om en autoinjektor används och genom att byta injektionsställe för varje injektion. Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för mer information.

För att minska risken för biverkningar i början av behandlingen, bör din läkare börja ge dig en låg dos av Extavia och öka den gradvis (se avsnitt 3, ”Hur du använder Extavia”).

Nedanstående lista över biverkningar grundar sig på rapporter från kliniska prövningar med Extavia och från rapporterade biverkningar av det marknadsförda läkemedlet.

► **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):**

- minskat antal vita blodkroppar
- huvudvärk
- sömnstörningar (sömlöshet)
- buksmärtor
- nivåer av ett specifikt leverenzym (alaninaminotransferas eller ALAT) kan öka (detta visar sig i blodprov)
- utslag
- hudsjukdom
- muskelsmärta (myalgi)
- muskelstelhet (muskelhypertoni)
- ledvärk (artralgi)
- urinträngning
- reaktion på injektionsstället (inklusive rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta, infektion, allergiska reaktioner (överkänslighet))
- influensaliknande symtom, smärta, feber, frossa, ansamling av vätska i arm eller ben (perifert ödem), bristande ork eller kraftlöshet (asteni).

► **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):**

- svullna lymfkörtlar (lymfadenopati)
- antalet röda blodkroppar i blodet kan sjunka (anemi)
- störning i sköldkörtelns funktion (den producerar för lite hormon) (hypotyreos)
- viktökning eller -minskning
- förvirring
- onormalt snabb hjärtrytm (takykardi)
- förhöjt blodtryck (hypertoni)
- nivåer av ett specifikt leverenzym (aspartataminotransferas eller ASAT) kan öka (detta visar sig i blodprov)
- andnöd (dyspné)
- ett rödgult pigment (bilirubin), som produceras av levern, kan öka (detta visar sig i blodprov)
- svullna och vanligen kliande fläckar på hud eller slemhinnor (urtikaria)
- klåda (pruritus)
- håravfall på huvudet (alopeci)
- menstruationsstörningar (menorragi)
- riklig livmoderblödning (metrorragi) särskilt mellan menstruationer
- impotens
- hudnedbrytning och vävnadsskada (nekros) på injektionsstället (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”)
- bröstsmärta
- sjukdomskänsla.

► **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):**

- antalet blodplättar (som hjälper blodet att koagulera) kan sjunka (trombocytopeni)
- en viss typ av blodfetter (triglycerider) kan öka (visar sig i blodprov), se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”
- självmordsförsök
- humörsvängningar
- krampanfall
- nivåer av ett speciellt leverenzym (gamma GT) som produceras av levern, kan öka (detta visar sig i blodprov)
- inflammation i levern (hepatit)
- missfärgning av huden
- njurproblem, inklusive ärrbildning (glomeruloskleros) som kan minska din njurfunktion.

► **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):**

- blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen
- allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner
- störning i sköldkörtelns funktion (sköldkörtelsjukdomar), den producerar för mycket hormon (hypertyreos)
- allvarlig aptitförlust som leder till viktnedgång (anorexi)
- sjukdom i hjärtmuskeln (kardiomyopati)
- plötslig andnöd (bronkospasm)
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”
- levern fungerar inte ordentligt (leverskada inklusive hepatit, leversvikt).

► **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi)
- problem med dina små blodkärl kan utvecklas när du använder läkemedel som Extavia (systemiskt kapillär-läckagesyndrom)
- depression, ångest
- yrsel
- oregelbundna, snabba hjärtslag eller hjärtklappning (palpitation)
- rodnad och/eller rodnad i ansiktet på grund av utvidgning av blodkärlen (vasodilatation)
- allvarlig förträngning av blodkärlen i lungorna vilket resulterar i högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna (pulmonell arteriell hypertoni). Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även flera år efter påbörjad behandling med Extavia
- illamående
- kräkningar
- diarre
- utslag, hudrodnad i ansiktet, ledvärk, feber, svaghet och andra som orsakats av läkemedlet (läkemedelsinducerad lupus erythematosus)
- menstruationsrubbningar
- svettningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Extavia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Du bör använda lösningen omedelbart efter beredning. Om du inte kan göra det, är den användbar i 3 timmar om den förvaras i kylskåp 2 °C – 8 °C.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller är missfärgat.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är interferon beta-1b. 1 injektionsflaska innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) interferon beta-1b per injektionsflaska. Efter upplösning innehåller varje milliliter 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.
- Övriga innehållsämnen är
 - i pulvret: mannitol och humant albumin
 - i spädningsvätskan: natriumklorid, vatten till injektionsvätska

Skyddet på toppen av den förfyllda sprutan innehåller ett derivat av naturligt gummilatex. Därför kan skyddet innehålla naturgummilatex.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Extavia består av ett pulver och spädningsvätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt i färgen.

Extavia-pulvret levereras i en 3-milliliters injektionsflaska.

Spädningsvätskan är en klar/färglös lösning.

Spädningsvätskan till Extavia levereras i en 2,25 ml förfylld spruta och innehåller 1,2 ml natriumklorid 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym) injektionsvätska, lösning).

Extavia finns i förpackningsstorlekarna:

- 5 injektionsflaskor med interferon beta-1b och 5 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 14 injektionsflaskor med interferon beta-1b och 14 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 15 injektionsflaskor med interferon beta-1b och 15 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 14 injektionsflaskor med interferon beta-1b och 15 förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 3-månaders multipack med 42 (3x14) injektionsflaskor med interferon beta-1b och 42 (3x14) förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 3-månaders multipack med 45 (3x15) injektionsflaskor med interferon beta-1b och 45 (3x15) förfyllda sprutor med spädningsvätska.
- 3-månaders multipack med 42 (3x14) injektionsflaskor med interferon beta-1b och 45 (3x15) förfyllda sprutor med spädningsvätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bilaga: PROCEDUR VID SJÄLVINJEKTION

Följande anvisningar och bilder beskriver hur du förbereder Extavia för injektion och hur du injicerar Extavia själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller sjuksköterska hjälper dig att lära dig hur du ska ge dig själv injektionen. Försök inte utföra injektionen helt på egen hand förrän du är helt säker på hur du ska göra i ordning och injicera den färdigberedda lösningen.

DEL I: STEGVISA INSTRUKTIONER

Instruktionerna omfattar följande huvudsteg:

- A) **Allmänna råd**
- B) **Hur du förbereder dig för injektionen**
- C) **Hur du bereder och drar upp injektionslösningen, steg för steg**
- D) **Hur du ger injektionen manuellt (för att ge en injektion med en ExtaviPro 30G autoinjektor, se användarinstruktionerna som bifogas autoinjektorn)**

A) Allmänna råd

- **Skaffa dig en bra start!**

Du kommer att märka att behandlingen efter några veckor blir en naturlig del av din rutin. Inför behandlingsstarten kan följande tips vara till nytta:

- Ordna en permanent förvaringsplats på ett bekvämt ställe utom syn- och räckhåll för barn, så att ditt Extavia och annat material alltid är lätt att hitta.
För detaljer om förvaringsförhållanden, se avsnitt 5 i bipacksedeln, "Hur Extavia ska förvaras".
- Försök att ge dig injektionen vid samma tidpunkt varje dag. Detta gör det lättare att komma ihåg och att planera en tid då du inte blir avbruten.
Se avsnitt 3 i bipacksedeln, "Hur du använder Extavia" för fler detaljer om hur du använder Extavia.
- Förbered varje dos först när du är redo att injicera. När du har blandat till Extavia ska du ge injektionen omedelbart (om detta läkemedel inte används omedelbart, se avsnitt 5 "Hur Extavia ska förvaras").
- **Viktiga tips att tänka på**
 - Var konsekvent – använd detta läkemedel enligt beskrivning i avsnitt 3 i bipacksedeln, "Hur du använder Extavia". Dubbelkontrollera alltid din dos.
 - Förvara dina sprutor och avfallsbehållaren för sprutor utom syn- och räckhåll för barn, lås in materialet om det går.
 - Återanvänd aldrig sprutor eller kanyler.
 - Använd alltid steril (aseptisk) teknik enligt beskrivningen här.
 - Lägg alltid de använda sprutorna i lämplig avfallsbehållare.

B) Hur du förbereder dig för injektionen

• Välja injektionsställe

Innan du förbereder din injektion, bestämmer du var du ska injicera. Du ska injicera detta läkemedel i fettlagret mellan huden och musklerna (det vill säga subkutant, omkring 8 mm till 12 mm under huden). De bästa ställena för injektioner är där huden är lös och mjuk, till exempel buk, arm, lår eller skinkor, men inte i närheten av leder, nerver och ben.

Viktigt:

Skyddet på toppen av den förfyllda sprutan innehåller ett derivat av naturligt gummilatex. Därför kan skyddet innehålla naturgummilatex. Om du är allergisk mot latex, tala med din läkare innan du använder Extavia.

Använd inte områden där du kan känna knölar, bulor, hårda knutor, smärta eller ett område som är missfärgat, indraget, har sårskorpor eller där huden är skadad. Tala med din läkare eller sjuksköterska om dessa eller andra ovanliga tillstånd som du kanske upptäcker.

Du ska växla injektionsställe vid varje injektion. Om vissa områden är alltför svåråtkomliga för dig, kan du behöva hjälp från en familjemedlem eller vän med dessa injektioner. Följ den ordning som beskrivs i slutet av bilagan (se del II "Växla injektionsställe"). Då kommer du tillbaka till området för det första injektionsställe efter 8 injektioner (16 dagar). Detta ger varje injektionsställe en chans till full återhämtning före nästa injektion.

Se växlingsschemat i slutet av denna bilaga för att få veta hur du väljer injektionsställe. Ett exempel på en behandlingskalender finns också med (se bilaga del II). Detta bör ge dig en idé om hur du kan hålla ordning på dina injektionsställena och datum.

• Läkemedel och utrustning

Du behöver läkemedlet:

- 1 injektionsflaska med Extavia (med pulver till injektionslösning)
- 1 förfylld spruta med spädningsvätska för Extavia (natriumkloridlösning)

För att bereda och injicera ditt läkemedel behöver du använda ett ExtaviPro 30G-applikationsset (levereras separat till ditt läkemedel), som innehåller följande komponenter och instruktioner om hur man använder dem:

- Adaptrar för användning vid beredning av ditt läkemedel
- 30-gauge kanyler för injektion av ditt läkemedel
- Spritsuddar

Dessutom behöver du en avfallsbehållare för sprutor och kanyler.

De 30-gauge-kanyler som medföljer applikationssetet för administrering av detta läkemedel kan användas antingen för manuell injektion **ELLER** med en ExtaviPro 30G autoinjektor.

Använd ett lämpligt desinfektionsmedel för att desinficera huden som har rekommenderats av apotekspersonalen.

C) Hur du bereder och drar upp injektionslösningen, steg för steg



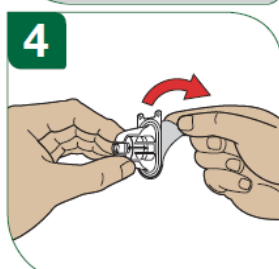
1 - Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten innan du börjar.



2 - Ta av snäpplocket från injektionsflaskan med Extavia. Det är bäst att använda tummen och inte nageln, eftersom nageln kan brytas av. Ställ injektionsflaskan på bordet.



3 – Torka av injektionsflaskans ovansida med en spritsudd. Torka bara i en riktning. Låt spritsudd ligga kvar ovanpå injektionsflaskan.

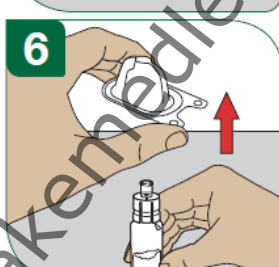


4 - Dra tillbaka och ta bort locket från förpackningen med adaptern.

Avlägsna inte adaptern ur förpackningen.



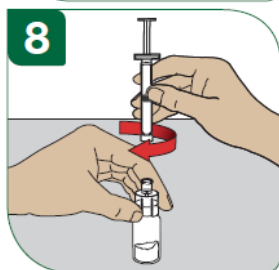
5 - Ta bort suddens från den övre delen av flaskan. Använd förpackningen för att hantera adaptern. Fäst den på injektionsflaskan genom att trycka ner tills adaptern tränger igenom och låser runt övre delen av injektionsflaskan.



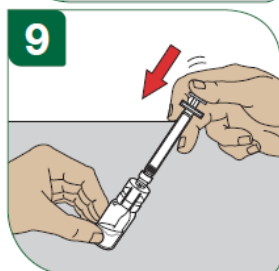
6 - Håll i kanterna ordentligt, ta bort och kasta förpackningen och se till att adaptern finns kvar på injektionsflaskan.



7 - Ta ut den förfyllda sprutan med spädningsvätska från dess förpackning. Snäpp av och kassera toppen av injektionssprutan.
OBS: Var noga med att inte vidröra den oskyddade änden på sprutan. Tryck inte på kolven.



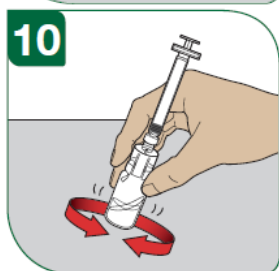
8 - Medan du håller i injektionsflaskan och adaptern ordentligt, skruva fast sprutan helt och hållet på adaptern. Detta bildar den sammansatta sprutan och injektionsflaskan.



9 - Håll den sammansatta sprutan och injektionsflaskan en aning snett. Tryck sakta in kolven, så att vätskan rinner ner längs insidan på injektionsflaskan.

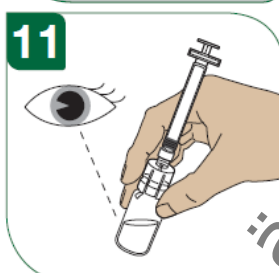
Överför **all** spädningsvätska till injektionsflaskan.

OBS: Skaka inte flaskan, eftersom det kan orsaka omfattande skumbildning.



10 - Håll injektionsflaskan med tummen och fingrarna. Snurra den sammansatta sprutan och injektionsflaskan varsamt tills pulvret lösts upp helt.

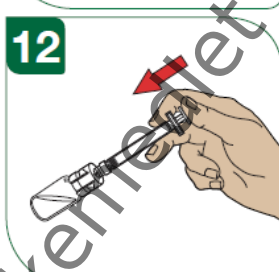
OBS: Skaka inte injektionsflaskan.



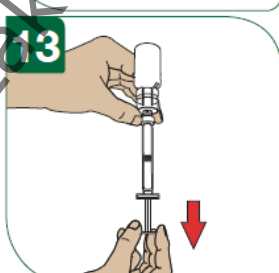
11 - Undersök lösningen noga. Den ska vara klar och inte innehålla några partiklar.

OBS: Om lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar, ska du kassera den och börja om med en ny spruta och injektionsflaska från förpackningen.

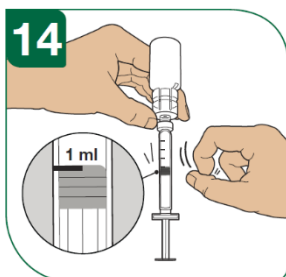
Om det är omfattande skumbildning – vilket kan hända om injektionsflaskan skakas eller snurras för kraftigt – låter du injektionsflaskan stå orörd tills skummet har försvunnit.



12 - Se till att kolven förblir helt intryckt innan du går vidare till nästa steg, eftersom den kan ha flyttats.

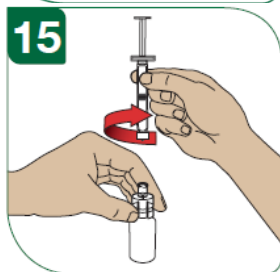


13 - Vänd på den sammansatta sprutan och injektionsflaskan, så att injektionsflaskan är överst. Dra långsamt tillbaka kolven helt, så att all lösning sugas in i sprutan.



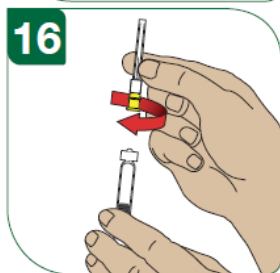
14 - Avlägsna alla överflödiga luftbubblor genom att knacka försiktigt på sprutan. Skjut in kolven till **1 ml**-strecket (eller till den volym som läkaren har ordinerat).

OBS: Det kan vara nödvändigt att justera kolvens läge fram och tillbaka ett par gånger för att se till att överskottet av luftbubblor är borta och att det finns 1 ml lösning i sprutan.



15 - Skruva loss sprutan och låt adaptern sitta kvar på injektionsflaskan.

Kasta injektionsflaskan och resterande oanvända delen av lösningen i avfallsbehållaren.



16 - Ta ut kanylen ur dess förpackning och skruva fast den ordentligt på toppen av sprutan.



17 - Låt nålskyddet sitta på. Du är nu klar att manuellt injicera dig själv eller för att använda ExtaviPro 30G autoinjektor för administrering av Extavia.

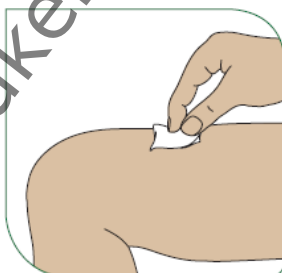
Förvaring efter beredning

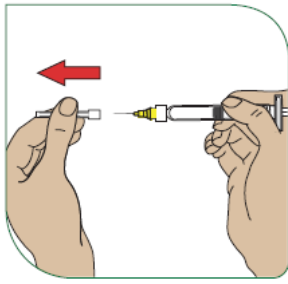
Om du av något skäl inte kan injicera Extavia omedelbart, kan du förvara den färdigberedda injektionslösningen i kylskåp i upp till 3 timmar innan du använder den. Frys inte lösningen och vänta inte längre än 3 timmar med att injicera den. **Om det går längre tid än 3 timmar ska du kassera läkemedlet och bereda ny injektionslösning.** För att undvika smärta bör du värma lösningen i händerna innan du injicerar den.

D) Hur du ger injektionen manuellt (för att ge en injektion med ExtaviPro 30G autoinjektor, se användarinstruktionerna som bifogas autoinjektorn)

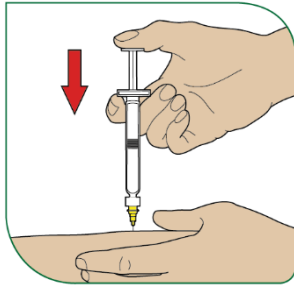
1 - Välj ett ställe för injektionen (se avsnittet "Välja injektionsställe" och illustrationerna i slutet av denna bipacksedel), och gör en anteckning i behandlingskalendern.

2 - Använd en spritkompress till att torka av huden på injektionsstället. Låt huden lufttorka. Kasta spritkompressen.





3 - Ta av skyddshylsan från kanylen genom att dra, men vrid inte.



4 - Om möjligt, nyp försiktigt ihop huden runt det desinficerade injektionsstället (för att lyfta upp det lite).

5 - Håll sprutan som en penna eller en pil. Stick in kanylen rakt in i huden i 90° vinkel med en snabb, bestämd rörelse.

6 - Injicera läkemedlet (genom att långsamt och stadigt skjuta in kolven helt, tills sprutan är tom).

7 - Kasta sprutan i avfallsbehållaren.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

DEL II: VÄXLA INJEKTIONSSTÄLLE

Det är nödvändigt att välja ett nytt injektionsställe för varje ny injektion, så att området får möjlighet att återhämta sig, vilket bidrar till att förhindra infektion. Råd om vilka områden som kan väljas finns i första delen av denna bilaga. Det är bra att planera var injektionen ska ges innan du gör i ordning sprutan. Schemat i diagrammet nedan hjälper dig att variera områdena på ett lämpligt sätt. Om du ger första injektionen på höger sida av buken, kan du t.ex. välja vänster sida för nästa injektion. Flytta sedan till högra låret för den tredje injektionen och fortsätt på detta sätt genom hela diagrammet tills du använt alla lämpliga områden på kroppen. Håll reda på när och var du gav dig själv den senaste injektionen. Ett sätt att göra detta är att notera injektionsstället i behandlingskalendern.

Om du följer detta schema kommer du tillbaka till det första området (d.v.s. högra sidan av buken) efter 8 injektioner (16 dagar). Detta kallas en rotationscykel. I vårt exempel, är varje område indelat i 6 injektionsställen (vilket gör sammanlagt 48 injektionsställen), vänstra och högra: övre, mellersta och nedre delen av varje område. När du kommer tillbaka till ett område efter en rotationscykel, ska du välja ett nytt injektionsställe i den del av området som ligger längst bort från det ställe som du använde sist. Om ett område blir ömt, kan din läkare eller sjuksköterska föreslå alternativa injektionsområden.

Rotationsschema

För att hjälpa dig att rotera injektionsställena på rätt sätt, rekommenderar vi att du för protokoll över datum och injektionsställe. Du kan använda följande rotationsschema.

Arbeta dig igenom varje rotationscykel i tur och ordning. Varje cykel omfattar 8 injektioner (16 dagar) och ges i område 1 till område 8 i tur och ordning. Om du håller denna ordningsföljd, ger du varje injektionsställe chans till full återhämtning före nästa injektion.

- | | |
|--------------------------|---|
| Rotationscykel 1: | Övre vänstra delen av varje område |
| Rotationscykel 2: | Nedre högra delen av varje område |
| Rotationscykel 3: | Mellersta vänstra delen av varje område |
| Rotationscykel 4: | Övre högra delen av varje område |
| Rotationscykel 5: | Nedre vänstra delen av varje område |
| Rotationscykel 6: | Mellersta högra delen av varje område |

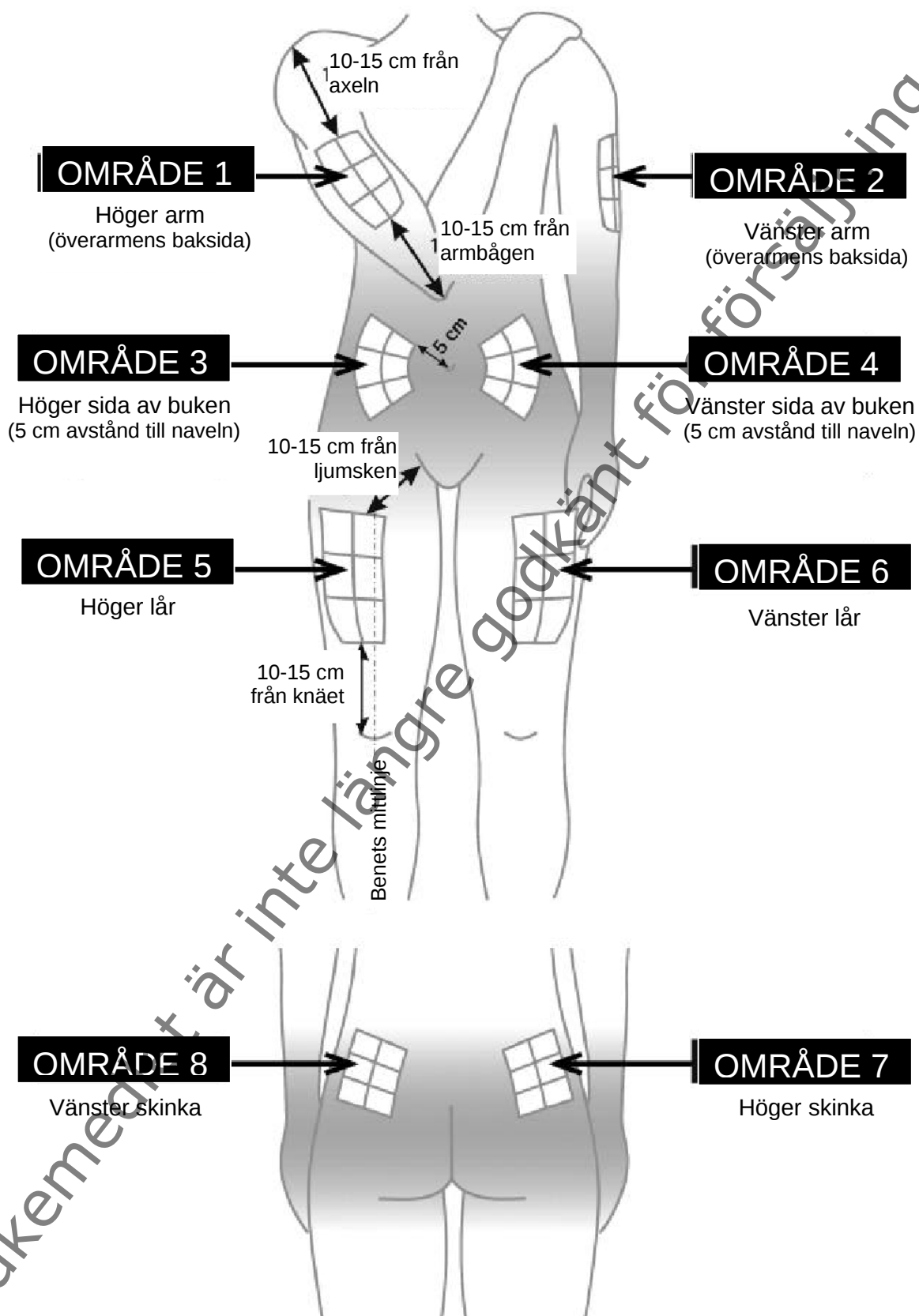
DEL III: EXTAVIA Behandlingskalender

Instruktioner för hur du håller ordning på injektionsställen och datum

- Börja med din första injektion (eller din senaste injektion om du redan använder Extavia).
- Välj ett injektionsställe. (Om du redan använder Extavia ska du välja det område som du inte har använt under den senaste rotationscykeln (dvs. under de senaste 16 veckorna).
- När du har tagit injektionen, noterar du vilket injektionsställe du har använt och datum i tabellen i injektionskalendern (se exemplet: Hålla ordning på injektionsställen och datum).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

ROTATIONSSCHEMA:



EXEMPEL PÅ BEHANDLINGSKALENDER:

HÅLLA ORDNING PÅ INJEKTIONSSTÄLLEN OCH DATUM

Höger arm

04/12	
	20/12

Höger sida av buken

08/12	

Höger lår

12/12	

Vänster arm

06/12	

Vänster sida av buken

10/12	

Vänster lår

14/12	

Vänster skinka

18/12	

Höger skinka

16/12	

10-15 cm från axeln

10-15 cm från armbågen

15 cm

10-15 cm från ljumsken

10-15 cm från knäet

Benets mittlinje