

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Extavia съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) рекомбинантен интерферон бета-1b (interferon beta-1b) на флакон*.

След разтваряне всеки ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) рекомбинантен интерферон бета-1b.

* произведен чрез генно инженерство от щам на *Escherichia coli*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах - бял до почти бял на цвят

Разтворител - бистър/безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Extavia е показана за лечение на:

- Пациенти с единичен епизод на демиелинизация с активен възпалителен процес, който е достатъчно тежък, за да е показан за лечение с интравенозни кортикостероиди, ако алтернативните диагнози са изключени, и ако са с висок риск от развитие на клинично изявена множествена склероза (вж. точка 5.1).
- Пациенти с пристъпно ремитентна множествена склероза с два или повече пристъпа в последните две години.
- Пациенти с вторично прогресираща множествена склероза с активност на заболяването, доказана с пристъпи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Extavia трябва да се започне под контрола на лекар с опит в лечението на заболяването.

Дозировка

Възрастни и юноши на възраст 12-17 години

Препоръчаната доза Extavia при пациенти с пристъпно-ремитентна или вторично прогресираща множествена склероза е 250 микрограма (8,0 милиона IU), които се съдържат в 1 ml от приготвения разтвор (вж. точка 6.6) инжектирана подкожно през ден.

Обикновено се препоръчва дозово титриране в началото на терапията.

Започва се с 62,5 микрограма (0,25 ml) приложени подкожно през ден и бавно се повишава до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден (вж. таблица А). Периодът на титриране може да бъде коригиран, ако се появи някаква нежелана реакция. За постигане на адекватна ефикасност, трябва да се достигне до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден.

Таблица А: схема за дозово титриране*

Ден на приложение	Доза	Количество
1, 3, 5	62.5 микрограма	0.25 ml
7, 9, 11	125 микрограма	0.5 ml
13, 15, 17	187.5 микрограма	0.75 ml
≥19	250 микрограма	1,0 ml

* Периодът на титриране може да бъде подходящо регулиран, ако се появи някаква значителна нежелана реакция.

Оптималната доза още не е напълно уточнена.

На този етап не е известно колко време трябва да продължи лечението. Има допълнителни данни при контролирани клинични условия на пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза до 5 години и пациенти с вторично прогресираща множествена склероза до 3 години. За пристъпно-ремитентна множествена склероза ефикасността на терапията е доказана за първите две години. Наличните данни за останалите три години са в съответствие с ефикасността на Extavia при непрекъснатата терапия за целия период от време.

При пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, ефективността е доказана за период от три години.

Терапията не е препоръчителна при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, които са имали по-малко от два пристъпа през предходните две години или при пациенти с вторично прогресираща множествена склероза, при които заболяването не е било активно през предходните две години.

Ако пациентът не се повлиява, например при постоянна прогресия по Extended Disability Status Scale (разширена скала за инвалидизиране) EDSS за 6 месеца или се налага лечение с най-малко 3 курса адренокортикотропен хормон (АСТН) или кортикостероиди за период от една година, въпреки терапията с Extavia, лечението с Extavia трябва да се спре.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични изпитвания при деца или юноши. Ограничените публикувани данни обаче предполагат, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 17 години, получаващи Extavia 8,0 милиона IU подкожно през ден, е сходен с този при възрастни. Липсват данни за приложението на Extavia при деца под 12-годишна възраст и по тази причина Extavia не трябва да се използва при тази популация.

Начин на приложение

Приготвеният разтвор трябва да се инжектира подкожно през ден.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- започване на терапията при бременност (вж. точка 4.6);
- пациенти с тежка депресия и/или суицидни наклонности (вж. точки 4.4 и 4.8);
- пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4; 4.5 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на имунната система

Приложението на цитокини при пациенти с предхождаща моноклонална гамапатия се свързва с развитие на синдром на системен капилярен излив с шоково-подобни симптоми и фатален изход.

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавани са случаи на панкреатит при употребата на Extavia, често свързан с хипертриглицеридемия.

Нарушения на нервната система

Extavia трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза или наличие на депресивни промени в настроението и по-специално при тези с предишни суицидни наклонности (вж. точка 4.3). Известно е, че депресиите и суицидните наклонности се появяват с по-голяма честота при популацията с множествена склероза и са свързани с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Extavia, трябва да бъдат съветвани незабавно да уведомят лекаря си за поява на симптоми на депресия и/или суицидни наклонности. Необходимо е пациентите с депресия да бъдат внимателно наблюдавани по време на Extavia терапията и да се лекуват по подходящ начин. При необходимост може да се обмисли прекъсване на терапията с Extavia (вж. точки 4.3 и 4.8).

Extavia трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци, при пациенти, получаващи антиепилептична терапия и особено при пациенти с епилепсия, която не е адекватно контролирана с антиепилептични средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа човешки албумин, поради което съществува потенциален риск от трансмисивни вирусни заболявания. Не може да се изключи и рискът от заболяване на Creutzfeld-Jacob (CJD).

Лабораторни изследвания

Препоръчително е редовно изследване на функцията на щитовидната жлеза при пациенти с анамнеза за тиреоидна дисфункция или ако те са клинично показани за това.

В допълнение към тези лабораторни изследвания, препоръчително е преди началото на терапията с Extavia и редовно по време на нея, както и периодично след това при отсъствие на клинични симптоми при пациенти с множествена склероза, да се прави пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, тромбоцити, както и биохимични изследвания, включващи функционални чернодробни тестове (вкл. аспартат аминотрансфераза, серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза (SGOT), аланин аминотрансфераза, серумна глутамат-пируват трансaminaза (SGPT) и гама-глутамилтрансфераза).

Пациенти с анемия, тромбоцитопения или левкопения (самостоятелна или в комбинация) могат да изискват по-интензивно наблюдение на общия брой кръвни клетки с диференциално броене и количество на тромбоцитите. Пациентите, които развиват неутропения, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за поява на фебрилитет или инфекция. Има съобщения за тромбоцитопения със значително намаляване на тромбоцитния брой.

Хепато-билиарни нарушения

Асимптоматично увеличение на серумните трансaminaзи, в повечето случаи леко до умерено, се наблюдава много често при пациенти, лекувани с Extavia по време на клинични изпитвания. Както при други бета интерферони, случаи на тежко чернодробно увреждане, включително и чернодробна недостатъчност, са съобщавани при пациенти, лекувани с Extavia. Най-сериозните случаи често се наблюдават при пациенти, приемащи и други лекарствени продукти или вещества, които са с известна хепатотоксичност, както и при наличие на съпътстващо заболяване (напр. метастатични злокачествени заболявания, остра инфекция и сепсис, алкохолна злоупотреба).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на чернодробно увреждане. При повишаване на серумните трансаминази, пациентите трябва да се наблюдават и изследват. Ако стойностите се увеличат значително или са свързани с клинични симптоми като жълтеница, лечението с Extavia трябва да се преустанови. При липса на клинични данни за чернодробно увреждане и след нормализиране на чернодробните ензими, може да се обсъди започване на лечението отново, като се проследяват чернодробните функции.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване и пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдеhidрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Extavia.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е особено внимание и наблюдение при приложение на интерферон бета при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Нефротичен синдром

Съобщават се случаи на нефротичен синдром с различни подлежащи нефропатии, включително фокална сегментна гломерулосклероза (ФСГС), болест на минималните изменения (БМИ), мембранопролиферативен гломерулонефрит (МПП) и мембранозна гломеруллопатия (МГ) по време на лечението с лекарствени продукти, съдържащи интерферон бета. Нежеланите събития се съобщават по всяко време на лечението и могат да възникнат няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Препоръчва се проследяване на ранните признаци и симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациентите с по-висок риск за развитие на бъбречно заболяване. Необходимо е бързо започване на лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли спиране на лечението с Extavia.

Сърдечни нарушения

Също така трябва да бъде внимателно използван при пациенти, страдащи от сърдечни нарушения. Пациентите с предхождащи сърдечни заболявания, като конгестивна сърдечна недостатъчност, ИБС или аритмия, трябва да бъдат внимателно проследявани за влошаване на състоянието им, основно в началото на терапията с Extavia.

Докато Extavia не притежава никаква директна кардиотоксичност, то симптомите на грипоподобен синдром при пациенти с предхождащо сърдечно заболяване се свързват с бета интерфероните. По време на постмаркетинговия период много рядко са получавани съобщения за временно влошаване на сърдечния статус при започване на терапията с Extavia при пациенти със сърдечно заболяване.

Съобщава се за случаи на кардиомиопатия. Ако това се случи и се подозира връзка с Extavia, лечението трябва да се преустанови.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Могат да се появят сериозни реакции на свръхчувствителност (тежки остри реакции като бронхоспазъм, анафилаксия и уртикария). Ако реакциите са тежки, Extavia трябва да бъде преустановен и да се назначи подходящо лечение.

Съобщавано е за некроза на мястото на приложение при пациенти на Extavia (вж. точка 4.8). Тя може да бъде обширна и да включва мускулна фасция, както и мастна тъкан и да доведе до образуване на белег. Понякога може да се наложи дебридман и по-рядко кожна трансплантация, като оздравяването може да продължи до 6 месеца.

Ако при пациента има някакво нарушение на целостта на кожата, което е свързано с подуване или изтичане на течности от мястото на приложение, трябва да се потърси съвет от лекуващия лекар преди да продължи прилагането на Extavia.

Ако пациентът има множество лезии, приложението на Extavia трябва да се преустанови до излекуването им. Пациентите с единични лезии могат да продължат лечението с Extavia, ако некротата не е твърде обширна, като при някои пациенти е наблюдавано излекуване на некротата на мястото на инжектиране по време на приложението на Extavia.

За намаляване на риска от развитие на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат съветвани:

- Да използват асептична техника на инжектиране;
- Да променят мястото на инжектиране при всяка доза;

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. В пилотно изпитване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, е бил използван автоинжектор при болшинството от пациентите. В сравнение с други пилотни изпитвания много по-рядко са наблюдавани реакции на мястото на приложение и некрози при това изпитване.

Процедурата за прилагане от самия пациент трябва периодично да бъде контролирана, особено при реакции на мястото на приложение.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини съществува възможност за развитие на имуногенност. Събирани са серумни проби на всеки 3 месеца при контролирани клинични изпитвания за мониториране развитието на антитела към Extavia.

При различни контролирани клинични изпитвания между 23% и 41% от пациентите развиват серумна интерферон бета-1b неутрализираща активност, потвърдена с поне два последователно позитивни титъра. Между 43% и 55% от тези пациенти преминават в стабилен антитяло-негативен статус (основаващ се на два последователно негативни титъра) при последващия период на наблюдение на изпитването.

Развитието на неутрализираща активност се свързва с намаляване на клиничната ефективност само по отношение на пристъпната активност. Някои анализи показват, че този ефект е по-изразен при пациенти с по-висок титър на неутрализираща активност.

При изпитване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, неутрализираща активност, измервана при визити на всеки 6 месеца, е наблюдавана най-малко веднъж при 32% (89) от пациентите, лекувани незабавно с Extavia; 60% (53) от пациентите преминават в негативен статус, въз основа на последната налична оценка за 5-годишния период. През този период развитието на неутрализираща активност се е свързвало със значимо увеличаване на новите активни лезии и обема на T2 лезиите на ядреномагнитния резонанс. Обаче, изглежда това не е било свързано с намаляване на клиничната ефикасност (по отношение на времето до клинично проявена множествена склероза (CDMS), времето до потвърдена прогресия на EDSS и честотата на релапсите).

Нови нежелани реакции не се свързват с развитието на неутрализираща активност.

Демонстрирано е *in vitro*, че Extavia кръстосано реагира с естествен интерферон бета. Това обаче не е изследвано *in vivo* и клиничната му значимост не е установена.

Има оскъдни и неубедителни данни за пациенти, които са развили неутрализираща активност и са завършили Extavia терапията.

Решението за продължаване или спиране на лечението трябва да се базира по-скоро на клиничната активност на заболяването, отколкото на статуса на неутрализираща активност.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефектът на алтерниращото приложение на 250 микрограма (8,0 милиона IU) Extavia върху лекарствения метаболизъм при пациенти с множествена склероза е неизвестен. Лечението на пристъпите с кортикостероиди или АСТН за периоди до 28 дни се понася добре от пациентите лекувани с Extavia.

Поради липсата на клиничен опит при пациенти с множествена склероза, употребата на Extavia заедно с имуномодулатори, различни от кортикостероиди или АСТН, не се препоръчва.

Има съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450-зависими ензими при хора и животни. Extavia трябва да се комбинира внимателно с други лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и зависими в голяма степен от чернодробната цитохром Р450 клирънсва система, напр. антиепилептични продукти. Необходимо е допълнително внимание при комбинирано лечение с всякакви лекарства, които повлияват хемопоезата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените в репродуктивна възраст трябва да вземат подходящи мерки за контрацепция.

Бременност

Има ограничени данни за употребата на Extavia по време на бременност. Наличните данни показват, че може да има повишен риск от спонтанен аборт. Започване на терапията по време на бременност е противопоказано (вж. точка 4.3). Ако пациентка забременее или планира бременност докато използва Extavia, тя трябва да бъде информирана за потенциалните рискове и да се обмисли прекратяване на терапията (вж. точка 5.3). При пациентки с чести пристъпи преди започване на лечението, трябва да се прецени рискът от тежък пристъп след преустановяване на Extavia поради бременност, спрямо възможното увеличение на риска от спонтанен аборт.

Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b се екскретира в кърмата. Поради опасността от сериозни нежелани реакции към Extavia при кърмачета, трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или приложението на Extavia.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания относно повлияването на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Нежелани реакции от страна на централната нервна система, свързани с употребата на Extavia, могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но като цяло те изчезват в хода на терапията. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са грип-подобен комплекс от симптоми (температура, втрисане, артралгия, безпокойство, потене, главоболие или миалгия), които се дължат основно на фармакологичната активност на лекарствения продукт и реакции на мястото на приложение. Реакции на мястото на инжектиране се появяват често при приложение на Extavia. Зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, некроза и неспецифични реакции се свързват с лечението с 250 микрограма (8,0 милиона IU) Extavia.

В повечето случаи е препоръчително дозово титриране в началото на терапията, с цел да се увеличи поносимостта към Extavia (вж. точка 4.2). Грипоподобните симптоми могат да бъдат намалени чрез приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти. Случаите на реакции на мястото на приложение могат да се намалят чрез използване на автоинжектор.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В следващите таблици е използвана най-подходящата терминология по MedDRA, за да се опишат определени реакции и техните синоними, както и свързаните състояния.

Следните нежелани лекарствени реакции се базират на доклади от клинични изпитвания (Таблица 1, нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения) и на пост-маркетингови наблюдения (Таблица 2, честотите - където са известни - са въз основа на сборен анализ на данните от клинични изпитвания (много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, много редки $< 1/10\ 000$)) при употреба на Extavia. Опитът с Extavia при пациенти с множествена склероза (МС) е ограничен, следователно, е възможно все още да не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции с много ниска честота.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения с честота $\geq 10\%$ и съответния процент с плацебо; значимо изявени нежелани лекарствени реакции $< 10\%$ въз основа на съобщения от клинични изпитвания

Системо-органични класове Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Единичен епизод показателен за множествена склероза (BENEFIT)	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско изпитване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско изпитване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
Инфекции и инфестации				
Инфекция	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (10%)
Абсцес	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)

Нарушения на кръвта и лимфната система				
Намаляване на лимфоцитите < (1500/mm ³) ^{x^o}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Намаляване на абс.брой неутрофили (<1500/mm ³) ^{x^*o}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Намаляване на левкоцитите (<3000/mm ³) ^{x^*o}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Лимфаденопатия	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Нарушения на метаболизма и храненето				
Кръвна захар (<55 mg/dl) ^x	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Психични нарушения				
Депресия	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Напрегнатост	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Нарушения на нервната система				
Главоболие ^	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Виене на свят	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Безсъние	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Мигрена	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Парестезия	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Нарушения на очите				
Конюнктивит	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Зрителни нарушения ^	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Нарушения на ухото и лабиринта				
Болка в ушите	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Сърдечни нарушения				
Сърцебиене *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Съдови нарушения				
Вазодилатация	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Хипертония °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Инфекция на горни дихателни пътища	18% (19%)	3% (2%)		
Синузит	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Кашлица	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Задух *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Стомашно-чревни нарушения				
Диария	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Запек	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Гадене	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Повръщане ^	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Коремна болка °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Хепатобилиарни нарушения				
Аланин аминотрансфераза (SGPT >5 пъти от нормата) ^{x^*o}	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Аспаргат аминотрансфераза (SGOT >5 пъти от нормата) ^{x^*o}	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Кожни нарушения	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Обрив [^] [°]	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Повишен тонус [°]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Миалгия [*] [°]	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Миастения	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Болка в гърба	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Болка в крайниците	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Задръжка на урина	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Белтък позитивна урина (>1+) ^x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Често уриниране	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Инконтиненция	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Чести позиви за уриниране	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
Дисменорея	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушения на цикъла [*]	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метрорагия	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотентност	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Реакции на мястото на инжектиране [^] [*] [°] [§]	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некроза на мястото на инжектиране [*] [°]	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Грипоподобни симптоми [^] [*] [°] [§]	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Температура [^] [*] [°]	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Болка [^] [*] [°]	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Болка в гръдния кош [°]	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Периферен едем	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Астения [*]	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Втрисане [^] [*] [°]	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Потене [*]	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Неразположение [*]	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
Използвана е най-подходящата MedDRA терминология за описване на определени реакции и техните синоними и свързани състояния.				
^x Лабораторни отклонения				
[^] Значимо свързани с Extavia терапията при пациенти с първи епизод, показателен за МС, p <0.05				
[*] Значимо свързани реакции при лечение с Extavia на ПРМС, p<0.05				
[°] Значимо свързани реакции при лечение с Extavia на ВПМС, p<0.05				
[§] Реакции на мястото на приложение (различни видове), включващи всички нежелани реакции на мястото на приложение, напр. хеморагия, свръхчувствителност, възпаление, подутина, некроза, болка, реакции на инжекционното място, едем, атрофия.				
^{&} “Комплекс от грипоподобни симптоми” за грипен синдром и /или комбинация от поне две нежелани реакции от температура, втрисане, миалгия, неразположение, потене.				

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР) установени по време на постмаркетинговия опит (честотите - където са известни - са изчислени въз основа на сборен анализ на данните от клинични изпитвания N=1 093)

Системо-органични класове	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Тромбоцитопения	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром [#]	
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции	Синдром на системен капилярен излив при предшестваща моноклонална гамапатия*
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреоидизъм		Хипертиреоидизъм, Тиреоидни нарушения	
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на теллото, Понижаване на теллото	Повишаване на триглицеридите в кръвта	Анорексия*	
Психични нарушения		Обърканост	Суициден опит (вж. също точка 4.4), Емоционална лабилност		
Нарушения на нервната система			Гърч		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		Кардиомиопатия*	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм*	
Стомашно-чревни нарушения				Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на билирубина в кръвта	Повишаване на гамаглутамил трансферазата, Хепатит	Чернодробно увреждане (включително хепатит). Чернодробна недостатъчност*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Пруритус, Алопеция	Промяна в цвета на кожата		

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефротичен синдром, гломерулосклероза (вж. точка 4.4)*		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия			

* НЛР, получени само по време на постмаркетинговия период.

Информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Преодоляване

Интерферон бета-1b е прилаган при възрастни пациенти с карцином в индивидуални дози до 5.500 микрограма (176 милиона IU) i.v. три пъти седмично без поява на сериозни нежелани реакции, застрашаващи жизнените функции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB08

Интерфероните принадлежат към семейството на цитокините, които са естествени протеини. Интерфероните имат молекулна маса от 15 000 до 21 000 далтона. Познати са три големи класа интерферони: алфа, бета и гама. Интерферон алфа, интерферон бета и интерферон гама имат припокриващи се и в същото време различни биологични свойства. Свойствата на интерферон бета-1b са видово ограничени и следователно, най-достовярната фармакологична информация за него се получава от изследвания на клетъчни човешки култури или изследвания с хора *in vivo*.

Механизъм на действие

Доказано е, че интерферон бета-1b притежава антивирусно и имуномодулиращо действие. Механизмите, по които той действа при множествена склероза не са изяснени напълно. Биологичните свойства на интерферон бета-1b, изразени в модулиране на имунния отговор, се медиатират чрез взаимодействията му със специфични клетъчни рецептори на повърхността на човешките клетки. Свързването на интерферон бета-1b с тези рецептори индуцира експресията на голям брой генни продукти, които се считат за медиатори на биологичните действия на интерферон бета-1b. Част от тези продукти са били измерени в серума и клетъчните фракции на кръв от пациенти, лекувани с интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b намалява афинитета на свързване и засилва интернализацията като намалява броя на рецепторите за интерферон-гама. Той засилва също супресорната активност на мононуклеарните клетки в периферната кръв.

Клинична ефикасност и безопасност

Не са правени отделни изпитвания по отношение на влиянието на Extavia върху сърдечно-съдовата система, дихателната система и функцията на ендокринните органи.

Пристъпно ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС)

Проведено е контролирано клинично изпитване с Extavia при пристъпно ремитентна форма на множествена склероза, при пациенти, които могат да ходят без чужда помощ (с изходно ниво по EDSS 0 до 5.5). При пациентите, получаващи Extavia, се наблюдава намаление на честотата (30%) и тежестта на клиничните пристъпи, както и в броя на хоспитализациите, свързани със заболяването. В допълнение е имало удължаване на периода без пристъпи. Няма доказателства за ефекта на Extavia върху продължителността на пристъпите или на симптомите между пристъпите и не е наблюдаван значителен ефект върху прогресията на заболяването при пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Вторично прогресираща форма на множествена склероза (ВПМС)

Проведени са две контролирани клинични изпитвания, включващи общо 1657 пациенти с вторично прогресираща форма на множествена склероза, (изходно ниво 3 до 6.5 по EDSS т.е пациенти с възможност да ходят). Пациентите с леко заболяване и тези с невъзможност да ходят не са проучвани. Двете клинични изпитвания показват противоречиви резултати по отношение на основната крайна точка “време до потвърдена прогресия”, представляващи забавяне на прогресията на инвалидизирането.

Едното от изпитванията демонстрира статистически значимо забавяне във времето до прогресия на инвалидизирането (степен на риск = 0.69, 95% доверителен интервал (0.55, 0.86), $p=0.0010$ съответстващ на 31% намаляване на риска благодарение на Extavia) и във времето до достигане до зависимост от инвалиден стол (степен на риск = 0.61, 95% доверителен интервал (0.44, 0.85), $p=0.0036$, съответстващ на 39% намаляване на риска благодарение на Extavia) при пациентите, лекувани с Extavia. Този ефект продължава и в периода на наблюдение до 33 месеца. Ефектът от лечението се появява при изследвани пациенти с различни степени на инвалидизиране и независимо от активността на пристъпите.

Във второто изпитване с Extavia при вторично прогресираща множествена склероза не е наблюдавано забавяне във времето до прогресия на инвалидизирането. Има доказателства, че пациентите, включени в това изпитване, като цяло имат по-ниска активност на заболяването в сравнение с другото изпитване на пациенти с вторично прогресираща множествена склероза.

В ретроспективен мета-анализ, включващ данните от двете изпитвания, е установен статистически значим цялостен терапевтичен ефект ($p=0.0076$; 8,0 милиона IU Extavia срещу всички пациенти на плацебо).

Ретроспективен анализ в подгрупите показва, че ефектът от лечението върху прогресията на инвалидизирането е много вероятен при пациенти с активност на заболяването преди началото на лечението (степен на риск = 0.72, 95% доверителен интервал (0.59, 0.88), $p=0.0011$, съответстващ на 28% намаляване на риска благодарение на лечение с Extavia при пациенти с пристъпи или изразена прогресия по EDSS, 8,0 милиона IU Extavia срещу всички пациенти на плацебо). От този ретроспективен анализ в подгрупите има доказателства, които предполагат че пристъпите, както и изразената прогресия по EDSS (EDSS >1 или > 0.5 за EDSS >=6 в предишните две години) могат да помогнат да бъдат идентифицирани пациентите с активно заболяване.

И в двете изпитвания се наблюдава намаление (30%) на честотата на клиничните пристъпи при пациентите с вторично прогресираща множествена склероза, които са на терапия с Extavia. Няма доказателства, че Extavia оказва ефект върху продължителността на пристъпите.

Единичен клиничен епизод, показателен за МС:

Проведено е контролирано клинично изпитване с Extavia при пациенти с единичен клиничен епизод и данни от ядрено магнитен резонанс (ЯМР), показателни за множествена склероза (поне две клинично безсимптомни лезии на T2 ЯМР образа). Пациенти с монофокална или мултифокална проява на заболяването са били съответно включени (напр. пациенти с клинични данни за една, или поне две лезии на централната нервна система). Всяко друго заболяване, различно от множествена склероза, за което са характерни подобни белези и симптоми, трябва да бъде изключено. Това изпитване включва две фази, плацебо контролирана фаза, последвана от предварително планирана фаза на проследяване. Плацебо контролираната фаза е спродължителност 2 години или докато пациентът развие клинично изявена множествена склероза (CDMS), в зависимост от това кое настъпи първо. След плацебо контролираната фаза пациентите навлизат в предварително планираната фаза на проследяване с Extavia, за да се изследват ефектите на незабавното спрямо отложеното начало на лечението с Extavia чрез сравняване на пациентите, които първоначално са рандомизирани да получават Extavia (“група с незабавно лечение”) или плацебо (“група на отложено лечение”). Пациентите и изследователите остават заслепени за началното разпределение на лечението.

В плацебо контролираната фаза Extavia забавя прогресията от първия клиничен епизод до клинично изявена множествена склероза (CDMS) по статистически и клинично значим начин, съответстващ на намаляване на риска от 47% (степен на риск = 0.53, 95% доверителен интервал (0.39, 0.73), $p < 0.0001$). В рамките на двугодишен период на изпитване, CDMS се проявява при 45% от плацебо групата, в сравнение 28% от Extavia групата (Kaplan-Meier оценка). Extavia удължава времето до CDMS с 363 дни, от 255 дни в плацебо групата до 618 дни в Extavia групата (въз основа на 25-те персентилен). Този терапевтичен ефект е все още налице след допълнителната една година на проследяване, като на този етап намаляването на риска е 41% (степен на риск 0,59, 95% доверителен интервал (0,42, 0,83), $p = 0,0011$). През тригодишния период на изпитването, CDMS настъпва при 51% от групата с отложено лечение в сравнение с 37% от групата с незабавно лечение (Kaplan-Meier оценка). Наблюдава се наличието на терапевтичен ефект, въпреки че по-голяма част от пациентите от плацебо групата са лекувани с Extavia през третата година на изпитването.

Силата на терапевтичния ефект е също така демонстрирана чрез забавяне на прогресията на множествената склероза спрямо McDonald критериите. В рамките на две години, рискът е бил 85% в плацебо групата и 69% при Extavia групата (степен на риск = 0.57, 95% доверителен интервал (0.46, 0.71), $p < 0.00001$).

След три години предварително планираният междинен анализ показва прогресия на EDSS (потвърдено покачване на EDSS, по-голямо или равно на 1,0 в сравнение с изходното) настъпва при 24% от пациентите в групата с отложено лечение в сравнение с 16% при групата с незабавно лечение [степен на риск = 0,6, 95% доверителен интервал (0,39, 0,92), $p = 0,022$]. Няма доказателства за ползата по отношение на потвърдена прогресия на инвалидизирането при по-голяма част от пациентите, които получават “незабавно” лечение. Проследяването на пациентите е продължено с цел да се осигурят допълнителни данни. Не се наблюдава полза, свързана с Extavia, по отношение на качеството на живот (измерено чрез FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index функционално определяне на МС: индекс за терапевтични резултати).

Анализите на подгрупите по отношение на основни фактори, предоставят данни за ефективност във всяка една подгрупа. Значителни ефекти са постигнати и при пациенти с по-малко разпространено и по-слабо активно заболяване по времето на първи епизод. Рискът от прогресия до CDMS в рамките на две години при пациенти с монофокална проява е 47% за плацебо и 24% за Extavia групата, без гадолиниев (Gd-) усилване 41% и 20%, с по-малко от 9 T2 лезии 39% и 18. По-нататъшен подгрупов анализ показва висок риск от прогресия до CDMS за две години при монофокални пациенти с поне 9 T2-лезии (55% риск за плацебо, 26% за Extavia) или Gd-усилване (63% срещу 33%). При мултифокални пациенти рискът от CDMS е независим от основните ЯМР белези, показателни за висок риск от CDMS поради разпространение на заболяването, базирано на клинични белези. Все пак, в дългосрочна перспектива влиянието на ранното лечение с Extavia не е познато дори и в тези подгрупи с висок риск, тъй като дизайнът на изпитването основно е за оценка на времето до CDMS,

отколкото за дългосрочно проследяване развитието на болестта. Освен това към момента няма утвърдена дефиниция за високо-рискови пациенти, въпреки че консервативен подход е да се приемат поне девет T2 хиперинтензни лезии при начално сканиране и поне една нова T2 или една нова Gd-усилена лезия на последващо сканиране, направено поне един месец след началното сканиране. При всички случаи лечението трябва да се обмисли за пациенти, класифицирани с висок риск.

Терапията с Extavia е добре приета в изпитване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, като показател за това е големия процент пациенти, завършили изпитването (92.8% в Extavia групата). За да се увеличи поносимостта на Extavia от пациентите в изпитването с първи клиничен епизод, е било приложено дозово титриране и в началото на терапията са прилагани НПВС. Нещо повече, използван е и автоинжектор при повечето от пациентите по време на изпитването.

ПРМС, ВПМС и единичен клиничен епизод, показателен за МС:

Във всички изпитвания за множествена склероза, Extavia е показал ефективност в намаляване активността на заболяването (остро възпаление в централната нервна система и перманентното увреждане на тъканите) оценено с ядрено-магнитно резонансно (ЯМР) изследване. Взаимовръзката между активността на множествената склероза, оценена с ЯМР и клиничния изход все още не е напълно изяснена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Серумните нива на Extavia са проследявани при пациенти и доброволци чрез не напълно специфичен биологичен способ. Максимални серумни нива от около 40 UI/ml са установени 1-8 часа след подкожно приложение на 500 микрограма (16.0 милиона IU). От различни изпитвания е преценено, че средната скорост на очистване и полуживота на отделните фази от серума са съответно най-много 30 ml. min⁻¹.kg⁻¹ и 5 часа.

Прилагането на Extavia през ден не води до повишаване на серумното ниво и по време на лечението фармакокинетиката не се променя.

Абсолютната бионаличност при подкожно приложение на интерферон бета -1b е приблизително 50%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изпитвания за определяне на остра токсичност. Тъй като гризачите не реагират на човешкия интерферон бета, изпитвания с повтарящи се дози са правени с резус маймуни. Наблюдавана е преходна хипертермия, а също и значително увеличение на лимфоцитите и намаление на тромбоцитите и сегментоядрените неутрофили.

Не са провеждани продължителни изпитвания. Изследванията върху репродуктивността на маймуни резус показват токсичност при майката и плода, което води до пренатална смъртност. Не са наблюдавани малформации при оцелелите животни. Не са провеждани изпитвания върху фертилитета. Не е наблюдавано влияние върху естрогенния цикъл на маймуните. Опитът с другите интерферони предполага нарушения в мъжкия и женския фертилитет.

В едно единствено изпитване за генотоксичност (тест на Ames) не е наблюдаван мутагенен ефект. Не са провеждани изпитвания върху карциногенезата. Клетъчният трансформационен тест in vitro не показва туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Човешки албумин
Манитол (E421)

Разтворител

Натриев хлорид
Вода за инжекция

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на приложения разтворител, посочен в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах

3 ml флакон (прозрачно стъкло тип I) с бутилова гумена капачка (тип I) и алуминиева обкатка, съдържащ 300 микрограма (9,6 милиона IU) (рекомбинантен интерферон бета-1b) прах.

Разтворител

1,2 ml градуирана (с отбелязани дози от: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с 1,2 ml разтворител.

Опаковки:

- Опаковка, съдържаща 5 флакона прах и 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител
- Опаковка, съдържаща 14 флакона прах и 14 предварително напълнени спринцовки с разтворител
- Опаковка, съдържаща 15 флакона прах и 15 предварително напълнени спринцовки с разтворител
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 42 (3x14) флакона с прах и 42 (3x14) предварително напълнени спринцовки с разтворител
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 45 (3x15) флакона с прах и 45 (3x15) предварително напълнени спринцовки с разтворител

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

За да разтворите праха, предварително напълнената спринцовка с разтворител трябва да се използва с игла или адаптор за флакон, за да инжектирате 1,2 ml от разтворителя (натриев хлорид, 5,4 mg/ml (0,54%) разтвор за инжекции) във флакона с Extavia. Прахът трябва да бъде разтворен напълно, без да се разклаща прекалено интензивно. След разтваряне трябва да се изтегли 1,0 ml от флакона обратно в спринцовката за инжектиране на 250 микрограма Extavia.

Проверка преди инжектиране

Разтвореният продукт трябва да бъде проверен визуално, преди да бъде приложен. Той е безцветен до светложълт и леко опалесциращ до опалесциращ.

Лекарственият продукт трябва да бъде изхвърлен преди да бъде приложен, ако съдържа частици или е с променен цвят.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/001
EU/1/08/454/002
EU/1/08/454/005
EU/1/08/454/006
EU/1/08/454/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 май 2008 г.
Дата на последно подновяване: 20 май 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Extavia съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) рекомбинантен интерферон бета-1b (interferon beta-1b) на флакон*.

След разтваряне всеки ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) рекомбинантен интерферон бета-1b.

* произведен чрез генно инженерство от щам на *Escherichia coli*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах - бял до почти бял на цвят

Разтворител - бистър/безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Extavia е показана за лечение на:

- Пациенти с единичен епизод на демиелинизация с активен възпалителен процес, който е достатъчно тежък, за да е показан за лечение с интравенозни кортикостероиди, ако алтернативните диагнози са изключени, и ако са с висок риск от развитие на клинично изявена множествена склероза (вж. точка 5.1).
- Пациенти с пристъпно ремитентна множествена склероза с два или повече пристъпа в последните две години.
- Пациенти с вторично прогресираща множествена склероза с активност на заболяването, доказана с пристъпи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Extavia трябва да се започне под контрола на лекар с опит в лечението на заболяването.

Дозировка

Възрастни и юноши на възраст 12-17 години

Препоръчаната доза Extavia при пациенти с пристъпно-ремитентна или вторично прогресираща множествена склероза е 250 микрограма (8,0 милиона IU), които се съдържат в 1 ml от приготвения разтвор (вж. точка 6.6) инжектирана подкожно през ден.

Обикновено се препоръчва дозово титриране в началото на терапията.

Започва се с 62,5 микрограма (0,25 ml) приложени подкожно през ден и бавно се повишава до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден (вж. таблица А). Периодът на титриране може да бъде коригиран, ако се появи някаква нежелана реакция. За постигане на адекватна ефикасност, трябва да се достигне до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден.

Таблица А: схема за дозово титриране*

Ден на приложение	Доза	Количество
1, 3, 5	62.5 микрограма	0.25 ml
7, 9, 11	125 микрограма	0.5 ml
13, 15, 17	187.5 микрограма	0.75 ml
≥19	250 микрограма	1,0 ml

* Периодът на титриране може да бъде подходящо регулиран, ако се появи някаква значителна нежелана реакция.

Оптималната доза още не е напълно уточнена.

На този етап не е известно колко време трябва да продължи лечението. Има допълнителни данни при контролирани клинични условия на пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза до 5 години и пациенти с вторично прогресираща множествена склероза до 3 години. За пристъпно-ремитентна множествена склероза ефикасността на терапията е доказана за първите две години. Наличните данни за останалите три години са в съответствие с ефикасността на Extavia при непрекъснатата терапия за целия период от време.

При пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, ефективността е доказана за период от три години.

Терапията не е препоръчителна при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, които са имали по-малко от два пристъпа през предходните две години или при пациенти с вторично прогресираща множествена склероза, при които заболяването не е било активно през предходните две години.

Ако пациентът не се повлиява, например при постоянна прогресия по Extended Disability Status Scale (разширена скала за инвалидизиране) EDSS за 6 месеца или се налага лечение с най-малко 3 курса адренокортикотропен хормон (АСТН) или кортикостероиди за период от една година, въпреки терапията с Extavia, лечението с Extavia трябва да се спре.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични изпитвания при деца или юноши. Ограничените публикувани данни обаче предполагат, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 17 години, получаващи Extavia 8,0 милиона IU подкожно през ден, е сходен с този при възрастни. Липсват данни за приложението на Extavia при деца под 12-годишна възраст и по тази причина Extavia не трябва да се използва при тази популация.

Начин на приложение

Приготвеният разтвор трябва да се инжектира подкожно през ден.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- започване на терапията при бременност (вж. точка 4.6);
- пациенти с тежка депресия и/или суицидни наклонности (вж. точки 4.4 и 4.8);
- пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4; 4.5 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на имунната система

Приложението на цитокини при пациенти с предхождаща моноклонална гамапатия се свързва с развитие на синдром на системен капилярен излив с шоково-подобни симптоми и фатален изход.

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавани са случаи на панкреатит при употребата на Extavia, често свързан с хипертриглицеридемия.

Нарушения на нервната система

Extavia трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза или наличие на депресивни промени в настроението и по-специално при тези с предишни суицидни наклонности (вж. точка 4.3). Известно е, че депресиите и суицидните наклонности се появяват с по-голяма честота при популацията с множествена склероза и са свързани с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Extavia, трябва да бъдат съветвани незабавно да уведомят лекаря си за поява на симптоми на депресия и/или суицидни наклонности. Необходимо е пациентите с депресия да бъдат внимателно наблюдавани по време на Extavia терапията и да се лекуват по подходящ начин. При необходимост може да се обмисли прекъсване на терапията с Extavia (вж. точки 4.3 и 4.8).

Extavia трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци, при пациенти, получаващи антиепилептична терапия и особено при пациенти с епилепсия, която не е адекватно контролирана с антиепилептични средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа човешки албумин, поради което съществува потенциален риск от трансмисивни вирусни заболявания. Не може да се изключи и рискът от заболяване на Creutzfeld-Jacob (CJD).

Лабораторни изследвания

Препоръчително е редовно изследване на функцията на щитовидната жлеза при пациенти с анамнеза за тиреоидна дисфункция или ако те са клинично показани за това.

В допълнение към тези лабораторни изследвания, препоръчително е преди началото на терапията с Extavia и редовно по време на нея, както и периодично след това при отсъствие на клинични симптоми при пациенти с множествена склероза, да се прави пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, тромбоцити, както и биохимични изследвания, включващи функционални чернодробни тестове (вкл. аспартат аминотрансфераза, серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза (SGOT), аланин аминотрансфераза, серумна глутамат-пируват трансaminaза (SGPT) и гама-глутамилтрансфераза).

Пациенти с анемия, тромбоцитопения или левкопения (самостоятелна или в комбинация) могат да изискват по-интензивно наблюдение на общия брой кръвни клетки с диференциално броене и количество на тромбоцитите. Пациентите, които развиват неутропения, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за поява на фебрилитет или инфекция. Има съобщения за тромбоцитопения със значително намаляване на тромбоцитния брой.

Хепато-билиарни нарушения

Асимптоматично увеличение на серумните трансaminaзи, в повечето случаи леко до умерено, се наблюдава много често при пациенти, лекувани с Extavia по време на клинични изпитвания. Както при други бета интерферони, случаи на тежко чернодробно увреждане, включително и чернодробна недостатъчност, са съобщавани при пациенти, лекувани с Extavia. Най-сериозните случаи често се наблюдават при пациенти, приемащи и други лекарствени продукти или вещества, които са с известна хепатотоксичност, както и при наличие на съпътстващо заболяване (напр. метастатични злокачествени заболявания, остра инфекция и сепсис, алкохолна злоупотреба).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на чернодробно увреждане. При повишаване на серумните трансаминази, пациентите трябва да се наблюдават и изследват. Ако стойностите се увеличат значително или са свързани с клинични симптоми като жълтеница, лечението с Extavia трябва да се преустанови. При липса на клинични данни за чернодробно увреждане и след нормализиране на чернодробните ензими, може да се обсъди започване на лечението отново, като се проследяват чернодробните функции.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване и пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Extavia.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е особено внимание и наблюдение при приложение на интерферон бета при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Нефротичен синдром

Съобщават се случаи на нефротичен синдром с различни подлежащи нефропатии, включително фокална сегментна гломерулосклероза (ФСГС), болест на минималните изменения (БМИ), мембранопролиферативен гломерулонефрит (МПП) и мембранозна гломеруллопатия (МГ) по време на лечението с лекарствени продукти, съдържащи интерферон бета. Нежеланите събития се съобщават по всяко време на лечението и могат да възникнат няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Препоръчва се проследяване на ранните признаци и симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациентите с по-висок риск за развитие на бъбречно заболяване. Необходимо е бързо започване на лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли спиране на лечението с Extavia.

Сърдечни нарушения

Също така трябва да бъде внимателно използван при пациенти, страдащи от сърдечни нарушения. Пациентите с предхождащи сърдечни заболявания, като конгестивна сърдечна недостатъчност, ИБС или аритмия, трябва да бъдат внимателно проследявани за влошаване на състоянието им, основно в началото на терапията с Extavia.

Докато Extavia не притежава никаква директна кардиотоксичност, то симптомите на грипоподобен синдром при пациенти с предхождащо сърдечно заболяване се свързват с бета интерфероните. По време на постмаркетинговия период много рядко са получавани съобщения за временно влошаване на сърдечния статус при започване на терапията с Extavia при пациенти със сърдечно заболяване.

Съобщава се за случаи на кардиомиопатия. Ако това се случи и се подозира връзка с Extavia, лечението трябва да се преустанови.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Могат да се появят сериозни реакции на свръхчувствителност (тежки остри реакции като бронхоспазъм, анафилаксия и уртикария). Ако реакциите са тежки, Extavia трябва да бъде преустановен и да се назначи подходящо лечение.

Съобщавано е за некроза на мястото на приложение при пациенти на Extavia (вж. точка 4.8). Тя може да бъде обширна и да включва мускулна фасция, както и мастна тъкан и да доведе до образуване на белег. Понякога може да се наложи дебридман и по-рядко кожна трансплантация, като оздравяването може да продължи до 6 месеца.

Ако при пациента има някакво нарушение на целостта на кожата, което е свързано с подуване или изтичане на течности от мястото на приложение, трябва да се потърси съвет от лекуващия лекар преди да продължи прилагането на Extavia.

Ако пациентът има множество лезии, приложението на Extavia трябва да се преустанови до излекуването им. Пациентите с единични лезии могат да продължат лечението с Extavia, ако некротата не е твърде обширна, като при някои пациенти е наблюдавано излекуване на некротата на мястото на инжектиране по време на приложението на Extavia.

За намаляване на риска от развитие на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат съветвани:

- Да използват асептична техника на инжектиране;
- Да променят мястото на инжектиране при всяка доза;

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. В пилотно изпитване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, е бил използван автоинжектор при болшинството от пациентите. В сравнение с други пилотни изпитвания много по-рядко са наблюдавани реакции на мястото на приложение и некрози при това изпитване.

Процедурата за прилагане от самия пациент трябва периодично да бъде контролирана, особено при реакции на мястото на приложение.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини съществува възможност за развитие на имуногенност. Събирани са серумни проби на всеки 3 месеца при контролирани клинични изпитвания за мониториране развитието на антитела към Extavia.

При различни контролирани клинични изпитвания между 23% и 41% от пациентите развиват серумна интерферон бета-1b неутрализираща активност, потвърдена с поне два последователно позитивни титъра. Между 43% и 55% от тези пациенти преминават в стабилен антитяло-негативен статус (основаващ се на два последователно негативни титъра) при последващия период на наблюдение на изпитването.

Развитието на неутрализираща активност се свързва с намаляване на клиничната ефективност само по отношение на пристъпната активност. Някои анализи показват, че този ефект е по-изразен при пациенти с по-висок титър на неутрализираща активност.

При изпитване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, неутрализираща активност, измервана при визити на всеки 6 месеца, е наблюдавана най-малко веднъж при 32% (89) от пациентите, лекувани незабавно с Extavia; 60% (53) от пациентите преминават в негативен статус, въз основа на последната налична оценка за 5-годишния период. През този период развитието на неутрализираща активност се е свързвало със значимо увеличаване на новите активни лезии и обема на T2 лезиите на ядреномагнитния резонанс. Обаче, изглежда това не е било свързано с намаляване на клиничната ефикасност (по отношение на времето до клинично проявена множествена склероза (CDMS), времето до потвърдена прогресия на EDSS и честотата на релапсите).

Нови нежелани реакции не се свързват с развитието на неутрализираща активност.

Демонстрирано е *in vitro*, че Extavia кръстосано реагира с естествен интерферон бета. Това обаче не е изследвано *in vivo* и клиничната му значимост не е установена.

Има оскъдни и неубедителни данни за пациенти, които са развили неутрализираща активност и са завършили Extavia терапията.

Решението за продължаване или спиране на лечението трябва да се базира по-скоро на клиничната активност на заболяването, отколкото на статуса на неутрализираща активност.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефектът на алтерниращото приложение на 250 микрограма (8,0 милиона IU) Extavia върху лекарствения метаболизъм при пациенти с множествена склероза е неизвестен. Лечението на пристъпите с кортикостероиди или АСТН за периоди до 28 дни се понася добре от пациентите лекувани с Extavia.

Поради липсата на клиничен опит при пациенти с множествена склероза, употребата на Extavia заедно с имуномодулатори, различни от кортикостероиди или АСТН, не се препоръчва.

Има съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450-зависими ензими при хора и животни. Extavia трябва да се комбинира внимателно с други лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и зависими в голяма степен от чернодробната цитохром Р450 клирънсва система, напр. антиепилептични продукти. Необходимо е допълнително внимание при комбинирано лечение с всякакви лекарства, които повлияват хемопоезата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените в репродуктивна възраст трябва да вземат подходящи мерки за контрацепция.

Бременност

Има ограничени данни за употребата на Extavia по време на бременност. Наличните данни показват, че може да има повишен риск от спонтанен аборт. Започване на терапията по време на бременност е противопоказано (вж. точка 4.3). Ако пациентка забременее или планира бременност докато използва Extavia, тя трябва да бъде информирана за потенциалните рискове и да се обмисли прекратяване на терапията (вж. точка 5.3). При пациентки с чести пристъпи преди започване на лечението, трябва да се прецени рискът от тежък пристъп след преустановяване на Extavia поради бременност, спрямо възможното увеличение на риска от спонтанен аборт.

Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b се екскретира в кърмата. Поради опасността от сериозни нежелани реакции към Extavia при кърмачета, трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или приложението на Extavia.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания относно повлияването на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Нежелани реакции от страна на централната нервна система, свързани с употребата на Extavia, могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но като цяло те изчезват в хода на терапията. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са грипо-подобен комплекс от симптоми (температура, втрисане, артралгия, безпокойство, потене, главоболие или миалгия), които се дължат основно на фармакологичната активност на лекарствения продукт и реакции на мястото на приложение. Реакции на мястото на инжектиране се появяват често при приложение на Extavia. Зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, некроза и неспецифични реакции се свързват с лечението с 250 микрограма (8,0 милиона IU) Extavia.

В повечето случаи е препоръчително дозово титриране в началото на терапията, с цел да се увеличи поносимостта към Extavia (вж. точка 4.2). Грипоподобните симптоми могат да бъдат намалени чрез приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти. Случаите на реакции на мястото на приложение могат да се намалят чрез използване на автоинжектор.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В следващите таблици е използвана най-подходящата терминология по MedDRA, за да се опишат определени реакции и техните синоними, както и свързаните състояния.

Следните нежелани лекарствени реакции се базират на доклади от клинични изпитвания (Таблица 1, нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения) и на пост-маркетингови наблюдения (Таблица 2, честотите - където са известни - са въз основа на сборен анализ на данните от клинични изпитвания (много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, много редки $< 1/10\ 000$)) при употреба на Extavia. Опитът с Extavia при пациенти с множествена склероза (МС) е ограничен, следователно, е възможно все още да не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции с много ниска честота.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения с честота $\geq 10\%$ и съответния процент с плацебо; значимо изявени нежелани лекарствени реакции $< 10\%$ въз основа на съобщения от клинични изпитвания

Системо-органични класове Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Единичен епизод показателен за множествена склероза (BENEFIT)	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско изпитване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско изпитване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Extavia 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
Инфекции и инфестации				
Инфекция	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (10%)
Абсцес	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)

Нарушения на кръвта и лимфната система				
Намаляване на лимфоцитите < (1500/mm ³) ^{x^o}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Намаляване на абс.брой неутрофили (<1500/mm ³) ^{x^*o}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Намаляване на левкоцитите (<3000/mm ³) ^{x^*o}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Лимфаденопатия	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Нарушения на метаболизма и храненето				
Кръвна захар (<55 mg/dl) ^x	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Психични нарушения				
Депресия	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Напрегнатост	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Нарушения на нервната система				
Главоболие ^	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Виене на свят	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Безсъние	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Мигрена	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Парестезия	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Нарушения на очите				
Конюнктивит	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Зрителни нарушения ^	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Нарушения на ухото и лабиринта				
Болка в ушите	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Сърдечни нарушения				
Сърцебиене *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Съдови нарушения				
Вазодилатация	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Хипертония °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Инфекция на горни дихателни пътища	18% (19%)	3% (2%)		
Синузит	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Кашлица	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Задух *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Стомашно-чревни нарушения				
Диария	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Запек	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Гадене	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Повръщане ^	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Коремна болка °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Хепатобилиарни нарушения				
Аланин аминотрансфераза (SGPT >5 пъти от нормата) ^{x^*o}	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Аспаргат аминотрансфераза (SGOT >5 пъти от нормата) ^{x^*o}	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Кожни нарушения	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Обрив [^] [°]	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Повишен тонус [°]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Миалгия [*] [°]	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Миастения	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Болка в гърба	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Болка в крайниците	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Задръжка на урина	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Белтък позитивна урина (>1+) ^x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Често уриниране	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Инконтиненция	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Чести позиви за уриниране	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
Дисменорея	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушения на цикъла [*]	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метрорагия	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотентност	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Реакции на мястото на инжектиране [^] [*] [°] [§]	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некроза на мястото на инжектиране [*] [°]	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Грипоподобни симптоми [^] [*] [°] [§]	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Температура [^] [*] [°]	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Болка [^] [*] [°]	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Болка в гръдния кош [°]	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Периферен едем	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Астения [*]	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Втрисане [^] [*] [°]	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Потене [*]	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Неразположение [*]	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
Използвана е най-подходящата MedDRA терминология за описване на определени реакции и техните синоними и свързани състояния.				
^x Лабораторни отклонения				
[^] Значимо свързани с Extavia терапията при пациенти с първи епизод, показателен за МС, p <0.05				
[*] Значимо свързани реакции при лечение с Extavia на ПРМС, p<0.05				
[°] Значимо свързани реакции при лечение с Extavia на ВПМС, p<0.05				
[§] Реакции на мястото на приложение (различни видове), включващи всички нежелани реакции на мястото на приложение, напр. хеморагия, свръхчувствителност, възпаление, подутина, некроза, болка, реакции на инжекционното място, едем, атрофия.				
^{&} “Комплекс от грипоподобни симптоми” за грипен синдром и /или комбинация от поне две нежелани реакции от температура, втрисане, миалгия, неразположение, потене.				

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР) установени по време на постмаркетинговия опит (честотите - където са известни - са изчислени въз основа на сборен анализ на данните от клинични изпитвания N=1 093)

Системо-органични класове	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Тромбоцитопения	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром [#]	
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции	Синдром на системен капилярен излив при предшестваща моноклонална гамапатия*
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреоидизъм		Хипертиреоидизъм, Тиреоидни нарушения	
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на теллото, Понижаване на теллото	Повишаване на триглицеридите в кръвта	Анорексия*	
Психични нарушения		Обърканост	Суициден опит (вж. също точка 4.4), Емоционална лабилност		
Нарушения на нервната система			Гърч		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		Кардиомиопатия*	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм*	
Стомашно-чревни нарушения				Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на билирубина в кръвта	Повишаване на гамаглутамил трансферазата, Хепатит	Чернодробно увреждане (включително хепатит). Чернодробна недостатъчност*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Пруритус, Алопеция	Промяна в цвета на кожата		

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефротичен синдром, гломерулосклероза (вж. точка 4.4)*		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия			

* НЛР, получени само по време на постмаркетинговия период.

Информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Преодоляване

Интерферон бета-1b е прилаган при възрастни пациенти с карцином в индивидуални дози до 5.500 микрограма (176 милиона IU) i.v. три пъти седмично без поява на сериозни нежелани реакции, застрашаващи жизнените функции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB08

Интерфероните принадлежат към семейството на цитокините, които са естествени протеини. Интерфероните имат молекулна маса от 15 000 до 21 000 далтона. Познати са три големи класа интерферони: алфа, бета и гама. Интерферон алфа, интерферон бета и интерферон гама имат припокриващи се и в същото време различни биологични свойства. Свойствата на интерферон бета-1b са видово ограничени и следователно, най-достоверната фармакологична информация за него се получава от изследвания на клетъчни човешки култури или изследвания с хора *in vivo*.

Механизъм на действие

Доказано е, че интерферон бета-1b притежава антивирусно и имуномодулиращо действие. Механизмите, по които той действа при множествена склероза не са изяснени напълно. Биологичните свойства на интерферон бета-1b, изразени в модулиране на имунния отговор, се медиатират чрез взаимодействията му със специфични клетъчни рецептори на повърхността на човешките клетки. Свързването на интерферон бета-1b с тези рецептори индуцира експресията на голям брой генни продукти, които се считат за медиатори на биологичните действия на интерферон бета-1b. Част от тези продукти са били измерени в серума и клетъчните фракции на кръв от пациенти, лекувани с интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b намалява афинитета на свързване и засилва интернализацията като намалява броя на рецепторите за интерферон-гама. Той засилва също супресорната активност на мононуклеарните клетки в периферната кръв.

Клинична ефикасност и безопасност

Не са правени отделни изпитвания по отношение на влиянието на Extavia върху сърдечно-съдовата система, дихателната система и функцията на ендокринните органи.

Пристъпно ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС)

Проведено е контролирано клинично изпитване с Extavia при пристъпно ремитентна форма на множествена склероза, при пациенти, които могат да ходят без чужда помощ (с изходно ниво по EDSS 0 до 5.5). При пациентите, получаващи Extavia, се наблюдава намаление на честотата (30%) и тежестта на клиничните пристъпи, както и в броя на хоспитализациите, свързани със заболяването. В допълнение е имало удължаване на периода без пристъпи. Няма доказателства за ефекта на Extavia върху продължителността на пристъпите или на симптомите между пристъпите и не е наблюдаван значителен ефект върху прогресията на заболяването при пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Вторично прогресираща форма на множествена склероза (ВПМС)

Проведени са две контролирани клинични изпитвания, включващи общо 1657 пациенти с вторично прогресираща форма на множествена склероза, (изходно ниво 3 до 6.5 по EDSS т.е. пациенти с възможност да ходят). Пациентите с леко заболяване и тези с невъзможност да ходят не са проучвани. Двете клинични изпитвания показват противоречиви резултати по отношение на основната крайна точка “време до потвърдена прогресия”, представляващи забавяне на прогресията на инвалидизирането.

Едното от изпитванията демонстрира статистически значимо забавяне във времето до прогресия на инвалидизирането (степен на риск = 0.69, 95% доверителен интервал (0.55, 0.86), $p=0.0010$ съответстващ на 31% намаляване на риска благодарение на Extavia) и във времето до достигане до зависимост от инвалиден стол (степен на риск = 0.61, 95% доверителен интервал (0.44, 0.85), $p=0.0036$, съответстващ на 39% намаляване на риска благодарение на Extavia) при пациентите, лекувани с Extavia. Този ефект продължава и в периода на наблюдение до 33 месеца. Ефектът от лечението се появява при изследвани пациенти с различни степени на инвалидизиране и независимо от активността на пристъпите.

Във второто изпитване с Extavia при вторично прогресираща множествена склероза не е наблюдавано забавяне във времето до прогресия на инвалидизирането. Има доказателства, че пациентите, включени в това изпитване, като цяло имат по-ниска активност на заболяването в сравнение с другото изпитване на пациенти с вторично прогресираща множествена склероза.

В ретроспективен мета-анализ, включващ данните от двете изпитвания, е установен статистически значим цялостен терапевтичен ефект ($p=0.0076$; 8,0 милиона IU Extavia срещу всички пациенти на плацебо).

Ретроспективен анализ в подгрупите показва, че ефектът от лечението върху прогресията на инвалидизирането е много вероятен при пациенти с активност на заболяването преди началото на лечението (степен на риск = 0.72, 95% доверителен интервал (0.59, 0.88), $p=0.0011$, съответстващ на 28% намаляване на риска благодарение на лечение с Extavia при пациенти с пристъпи или изразена прогресия по EDSS, 8,0 милиона IU Extavia срещу всички пациенти на плацебо). От този ретроспективен анализ в подгрупите има доказателства, които предполагат че пристъпите, както и изразената прогресия по EDSS (EDSS >1 или > 0.5 за EDSS >=6 в предишните две години) могат да помогнат да бъдат идентифицирани пациентите с активно заболяване.

И в двете изпитвания се наблюдава намаление (30%) на честотата на клиничните пристъпи при пациентите с вторично прогресираща множествена склероза, които са на терапия с Extavia. Няма доказателства, че Extavia оказва ефект върху продължителността на пристъпите.

Единичен клиничен епизод, показателен за МС:

Проведено е контролирано клинично изпитване с Extavia при пациенти с единичен клиничен епизод и данни от ядрено магнитен резонанс (ЯМР), показателни за множествена склероза (поне две клинично безсимптомни лезии на T2 ЯМР образа). Пациенти с монофокална или мултифокална проява на заболяването са били съответно включени (напр. пациенти с клинични данни за една, или поне две лезии на централната нервна система). Всяко друго заболяване, различно от множествена склероза, за което са характерни подобни белези и симптоми, трябва да бъде изключено. Това изпитване включва две фази, плацебо контролирана фаза, последвана от предварително планирана фаза на проследяване. Плацебо контролираната фаза е спродължителност 2 години или докато пациентът развие клинично изявена множествена склероза (CDMS), в зависимост от това кое настъпи първо. След плацебо контролираната фаза пациентите навлизат в предварително планираната фаза на проследяване с Extavia, за да се изследват ефектите на незабавното спрямо отложеното начало на лечението с Extavia чрез сравняване на пациентите, които първоначално са рандомизирани да получават Extavia (“група с незабавно лечение”) или плацебо (“група на отложено лечение”). Пациентите и изследователите остават заслепени за началното разпределение на лечението.

В плацебо контролираната фаза Extavia забавя прогресията от първия клиничен епизод до клинично изявена множествена склероза (CDMS) по статистически и клинично значим начин, съответстващ на намаляване на риска от 47% (степен на риск = 0.53, 95% доверителен интервал (0.39, 0.73), $p < 0.0001$). В рамките на двугодишен период на изпитване, CDMS се проявява при 45% от плацебо групата, в сравнение 28% от Extavia групата (Kaplan-Meier оценка). Extavia удължава времето до CDMS с 363 дни, от 255 дни в плацебо групата до 618 дни в Extavia групата (въз основа на 25-те персентилен). Този терапевтичен ефект е все още налице след допълнителната една година на проследяване, като на този етап намаляването на риска е 41% (степен на риск 0,59, 95% доверителен интервал (0,42, 0,83), $p = 0,0011$). През тригодишния период на изпитването, CDMS настъпва при 51% от групата с отложено лечение в сравнение с 37% от групата с незабавно лечение (Kaplan-Meier оценка). Наблюдава се наличието на терапевтичен ефект, въпреки че по-голяма част от пациентите от плацебо групата са лекувани с Extavia през третата година на изпитването.

Силата на терапевтичния ефект е също така демонстрирана чрез забавяне на прогресията на множествената склероза спрямо McDonald критериите. В рамките на две години, рискът е бил 85% в плацебо групата и 69% при Extavia групата (степен на риск = 0.57, 95% доверителен интервал (0.46, 0.71), $p < 0.00001$).

След три години предварително планираният междинен анализ показва прогресия на EDSS (потвърдено покачване на EDSS, по-голямо или равно на 1,0 в сравнение с изходното) настъпва при 24% от пациентите в групата с отложено лечение в сравнение с 16% при групата с незабавно лечение [степен на риск = 0,6, 95% доверителен интервал (0,39, 0,92), $p = 0,022$]. Няма доказателства за ползата по отношение на потвърдена прогресия на инвалидизирането при по-голяма част от пациентите, които получават “незабавно” лечение. Проследяването на пациентите е продължено с цел да се осигурят допълнителни данни. Не се наблюдава полза, свързана с Extavia, по отношение на качеството на живот (измерено чрез FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index функционално определяне на МС: индекс за терапевтични резултати).

Анализите на подгрупите по отношение на основни фактори, предоставят данни за ефективност във всяка една подгрупа. Значителни ефекти са постигнати и при пациенти с по-малко разпространено и по-слабо активно заболяване по времето на първи епизод. Рискът от прогресия до CDMS в рамките на две години при пациенти с монофокална проява е 47% за плацебо и 24% за Extavia групата, без гадолиниев (Gd-) усилване 41% и 20%, с по-малко от 9 T2 лезии 39% и 18. По-нататъшен подгрупов анализ показва висок риск от прогресия до CDMS за две години при монофокални пациенти с поне 9 T2-лезии (55% риск за плацебо, 26% за Extavia) или Gd-усилване (63% срещу 33%). При мултифокални пациенти рискът от CDMS е независим от основните ЯМР белези, показателни за висок риск от CDMS поради разпространение на заболяването, базирано на клинични белези. Все пак, в дългосрочна перспектива влиянието на ранното лечение с Extavia не е познато дори и в тези подгрупи с висок риск, тъй като дизайнът на изпитването основно е за оценка на времето до CDMS,

отколкото за дългосрочно проследяване развитието на болестта. Освен това към момента няма утвърдена дефиниция за високо-рискови пациенти, въпреки че консервативен подход е да се приемат поне девет T2 хиперинтензни лезии при начално сканиране и поне една нова T2 или една нова Gd-усилена лезия на последващо сканиране, направено поне един месец след началното сканиране. При всички случаи лечението трябва да се обмисли за пациенти, класифицирани с висок риск.

Терапията с Extavia е добре приета в изпитване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, като показател за това е големия процент пациенти, завършили изпитването (92.8% в Extavia групата). За да се увеличи поносимостта на Extavia от пациентите в изпитването с първи клиничен епизод, е било приложено дозово титриране и в началото на терапията са прилагани НПВС. Нещо повече, използван е и автоинжектор при повечето от пациентите по време на изпитването.

ПРМС, ВПМС и единичен клиничен епизод, показателен за МС:

Във всички изпитвания за множествена склероза, Extavia е показал ефективност в намаляване активността на заболяването (остро възпаление в централната нервна система и перманентното увреждане на тъканите) оценено с ядрено-магнитно резонансно (ЯМР) изследване. Взаимовръзката между активността на множествената склероза, оценена с ЯМР и клиничния изход все още не е напълно изяснена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Серумните нива на Extavia са проследявани при пациенти и доброволци чрез не напълно специфичен биологичен способ. Максимални серумни нива от около 40 UI/ml са установени 1-8 часа след подкожно приложение на 500 микрограма (16.0 милиона IU). От различни изпитвания е преценено, че средната скорост на очистване и полуживота на отделните фази от серума са съответно най-много $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ и 5 часа.

Прилагането на Extavia през ден не води до повишаване на серумното ниво и по време на лечението фармакокинетиката не се променя.

Абсолютната бионаличност при подкожно приложение на интерферон бета -1b е приблизително 50%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изпитвания за определяне на остра токсичност. Тъй като гризачите не реагират на човешкия интерферон бета, изпитвания с повтарящи се дози са правени с резус маймуни. Наблюдавана е преходна хипертермия, а също и значително увеличение на лимфоцитите и намаление на тромбоцитите и сегментоядрените неутрофили.

Не са провеждани продължителни изпитвания. Изследванията върху репродуктивността на маймуни резус показват токсичност при майката и плода, което води до пренатална смъртност. Не са наблюдавани малформации при оцелелите животни. Не са провеждани изпитвания върху фертилитета. Не е наблюдавано влияние върху естрогенния цикъл на маймуните. Опитът с другите интерферони предполага нарушения в мъжкия и женския фертилитет.

В едно единствено изпитване за генотоксичност (тест на Ames) не е наблюдаван мутагенен ефект. Не са провеждани изпитвания върху карциногенезата. Клетъчният трансформационен тест *in vitro* не показва туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Човешки албумин
Манитол (E421)

Разтворител

Натриев хлорид
Вода за инжекция

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на приложенияя разтворител, посочен в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах

3 ml флакон (прозрачно стъкло тип I) с бутилова гумена капачка (тип I) и алуминиева обкатка, съдържащ 300 микрограма (9,6 милиона IU) (рекомбинантен интерферон бета-1b) прах.

Разтворител

2,25 ml градуирана (с отбелязани дози от: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с 1,2 ml разтворител.

Опаковки:

- Опаковка, съдържаща 5 флакона прах и 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител
- Опаковка, съдържаща 14 флакона прах и 14 предварително напълнени спринцовки с разтворител
- Опаковка, съдържаща 15 флакона прах и 15 предварително напълнени спринцовки с разтворител
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 42 (3x14) флакона с прах и 42 (3x14) предварително напълнени спринцовки с разтворител
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 45 (3x15) флакона с прах и 45 (3x15) предварително напълнени спринцовки с разтворител

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

За да разтворите праха, предварително напълнената спринцовка с разтворител трябва да се използва с игла или адаптор за флакон, за да инжектирате 1,2 ml от разтворителя (натриев хлорид, 5,4 mg/ml (0,54%) разтвор за инжекции) във флакона с Extavia. Прахът трябва да бъде разтворен напълно, без да се разклаща прекалено интензивно. След разтваряне трябва да се изтегли 1,0 ml от флакона обратно в спринцовката за инжектиране на 250 микрограма Extavia.

Проверка преди инжектиране

Разтвореният продукт трябва да бъде проверен визуално, преди да бъде приложен. Той е безцветен до светложълт и леко опалесциращ до опалесциращ.

Лекарственият продукт трябва да бъде изхвърлен преди да бъде приложен, ако съдържа частици или е с променен цвят.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/008-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 май 2008 г.
Дата на последно подновяване: 20 май 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства. Цикълът на ПАДБ за Extavia трябва да следва този на референтния продукт Betaferon, докато не се определи друго.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 1,2 ml
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b.
1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: човешки албумин, манитол

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекция

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

5 флакона с прах и 5 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител
14 флакона с прах и 14 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител
15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне с 1,2 ml разтворител.

Еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/001	5 флакона с прах и 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/002	15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/006	14 флакона с прах и 14 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Extavia

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX), СЪДЪРЖАЩА 1,2 ml ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b.
1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: човешки албумин, манитол

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекция

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

3-месечна груповая опаковка: 42 (3 опаковки по 14) флакона с прах и 42 (3 опаковки по 14)
предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

3-месечна груповая опаковка: 45 (3 опаковки по 15) флакона с прах и 45 (3 опаковки по 15)
предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне с 1,2 ml разтворител.

Еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/005	3-месечна групова опаковка, включваща 45 флакона с прах и 45 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/007	3-месечна групова опаковка, включваща 42 флакона с прах и 42 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Extavia

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА 1,2 ml ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b.
1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: човешки албумин, манитол

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекция

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

14 флакона с прах и 14 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител. Част от 3-месечна групова опаковка. Да не се продава отделно.

15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител. Част от 3-месечна групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне с 1,2 ml разтворител.

Еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/005	3-месечна групова опаковка, включваща 45 флакона с прах и 45 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/007	3-месечна групова опаковка, включваща 42 флакона с прах и 42 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Extavia

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 2,25 ML
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b.
1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: човешки албумин, манитол

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекция

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

5 флакона с прах и 5 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

14 флакона с прах и 14 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне с 1,2 ml разтворител.

Еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/008	15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/010	5 флакона с прах и 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/011	14 флакона с прах и 14 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Extavia

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX), СЪДЪРЖАЩА 2,25 ml ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b.
1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: човешки албумин, манитол

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекция

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

3-месечна групова опаковка: 42 (3 опаковки по 14) флакона с прах и 42 (3 опаковки по 14)
предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

3-месечна групова опаковка: 45 (3 опаковки по 15) флакона с прах и 45 (3 опаковки по 15)
предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне с 1,2 ml разтворител.

Еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/009	3-месечна групова опаковка, включваща 45 флакона с прах и 45 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/012	3-месечна групова опаковка, включваща 42 флакона с прах и 42 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Extavia

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА 2,25 ml ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Extavia 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b.
1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: човешки албумин, манитол

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекция

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

14 флакона с прах и 14 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител. Част от 3-месечна групова опаковка. Да не се продава отделно.

15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител. Част от 3-месечна групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне с 1,2 ml разтворител.

Еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/454/009	3-месечна групова опаковка, включваща 45 флакона с прах и 45 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/08/454/012	3-месечна групова опаковка, включваща 42 флакона с прах и 42 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Extavia

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (ПОДХОДЯЩ ЗА 1,2 ML И 2,25 ML ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Extavia 250 микрограма/ml прах за инжекционен разтвор
интерферон бета-1b
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Доказана е стабилност в периода на използване за 3 часа при температура 2°C - 8°C.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 микрограма (8,0 милиона IU) на милилитър след разтваряне

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (ПОДХОДАЩ ЗА
1,2 ML И 2,25 ML ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за приготвяне на Extavia
1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Преди употреба прочетете листовката.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (1,2 ML)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Extavia
За подкожно приложение след разтваряне.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml

6. ДРУГО

0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 / 1,2

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (2,25 ML)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Extavia
За подкожно приложение след разтваряне.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml

6. ДРУГО

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

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Extavia 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор интерферон бета-1b (interferon beta-1b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Extavia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Extavia
3. Как да използвате Extavia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Extavia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Приложение – процедура за самостоятелно инжектиране

1. Какво представлява Extavia и за какво се използва

Какво представлява Extavia

Extavia представлява лекарство, известно като интерферон, който се използва за лечение на множествена склероза. Интерфероните са протеини, синтезирани от организма, които му помагат да се бори с атаки срещу имунната система, като напр. вирусни инфекции.

Как действа Extavia

Множествената склероза (МС) е хронично състояние, засягащо централната нервна система (ЦНС) и особено функцията на главния мозък и гръбначния мозък. При МС, възпалителен процес разрушава защитната обвивка (наречена миелин) на нервите на ЦНС и спира нормалното им функциониране. Този процес се нарича демиелинизация.

Точната причина за появата на МС не е известна. Смята се, че абнормен отговор на човешката имунна система играе важна роля в процеса на увреждане на ЦНС.

Увреждането на ЦНС може да се развие по време на пристъп на МС. Може да предизвика временно инвалидизиране като напр. затруднение при ходене. Симптомите могат да отзвучат напълно или частично.

Доказано е че, интерферон бета-1b променя отговора на имунната система и помага да се намали активността на заболяването.

Как Extavia подпомага лечението на Вашето заболяване:

Единичен клиничен епизод, показателен за висок риск от развитие на множествена склероза: Установено е, че Extavia забавя прогресията до клинично определена множествена склероза.

Пристъпно-ремитентна множествена склероза: Пациентите с пристъпно-ремитентна МС имат инцидентни пристъпи, по време на които симптомите видимо се влошават. Установено е, че Extavia намалява броя на пристъпите и ги прави по-леки. Намалява броя на хоспитализациите по повод на заболяването и удължава времето без пристъпи.

Вторично прогресираща множествена склероза: В някои случаи пациентите с пристъпно-ремитентна МС забелязват засилване на симптомите и прогресията им към друга форма на МС, наречена вторично прогресираща МС. В тези случаи пациентите установяват, че инвалидизирането им се увеличава, независимо от това дали имат или нямат пристъпи. Extavia може да намали броя и тежестта на пристъпите и да забави напредването на инвалидизацията.

За какво се използва Extavia:

Extavia се прилага при пациенти,

- ▶ **които за първи път имат симптоми, показателни за висок риск от развитие на множествена склероза.** Преди началото на лечението Вашият лекар ще изключи всички други причини, за които са характерни тези симптоми.
- ▶ **които страдат от пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза с най-малко два пристъпа за последните две години.**
- ▶ **които страдат от вторично прогресираща форма на множествена склероза с активно заболяване, доказано от наличието на пристъпи.**

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Extavia

Не използвайте Extavia

- **ако сте алергични** към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
 - **ако сте бременна.** В този случай не трябва да започвате лечение с Extavia (вж. точка “Бременност” по-долу).
 - **ако забременеете или планирате бременност.** Трябва да спрете лечението с Extavia и да информирате Вашия лекар (вж. точка “Бременност” по-долу).
 - **ако страдате от тежка депресия и/или имате мисли за самоубийство** (вижте “Предупреждения и предпазни мерки” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”).
 - **ако имате тежко чернодробно увреждане** (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”, “Други лекарства и Extavia” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”).
- ▶ **Моля информирайте Вашия лекар, ако за Вас важи някое от изброените по-горе условия.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Extavia:

- **Ако имате моноклонална гамопатия.** Това е нарушение на имунната система, при което в кръвта се открива абнормен протеин. При употреба на медикаменти като Extavia е възможно да се появят проблеми с малките кръвоносни съдове (капиляри) (синдром на системен капилярен излив). Това може да доведе до шок (колапс), или дори да е фатално.
- **Ако в миналото сте имали депресия, ако имате депресия, или ако в миналото сте мислили за самоубийство.** Вашият лекар ще Ви следи внимателно по време на лечението. Ако депресията Ви и/или мислите Ви за самоубийство са тежки, няма да Ви бъде предписан Extavia (вижте също “Не използвайте Extavia”).
- **Ако някога сте имали припадъци или ако приемате лекарства по повод епилепсия** (антиепилептични лекарства), Вашият лекар ще следи внимателно лечението Ви (вижте също “Други лекарства и Extavia” и точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- **Ако страдате от сериозни проблеми с бъбреците,** Вашият лекар може да следи бъбречната Ви функция по време на лечението.

Докато използвате Extavia, **Вашият лекар трябва да знае още:**

- **Ако при Вас се появят симптоми като сърбеж по цялото тяло, оток по лицето и/или езика и внезапен задух.** Това могат да са симптомите на тежка алергична реакция, която може да стане животозастрашаваща.
- **Ако се чувствате осезаемо по-тъжен или обезверен в сравнение с времето преди лечението с Extavia или ако Ви се появят мисли за самоубийство.** Ако развиете депресия по време на лечението с Extavia, е възможно да имате нужда от специално лечение и Вашият лекар внимателно ще Ви следи, като е възможно да предложи и спиране на лечението Ви. Ако страдате от тежка депресия и/или мислите за самоубийство, Вие няма да бъдете лекувани с Extavia (вижте също “Не използвайте Extavia”).
- **Ако забележите необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.** Възможно е това да са симптоми на намаляване на броя на кръвните клетки или на броя на тромбоцитите (клетките, отговарящи за кръвосъсирването). Възможно е да имате нужда от допълнително наблюдение от страна на Вашия лекар.
- **Ако имате загуба на апетит, умора, гади Ви се, повръщате периодично и особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на очите или лесно появяване на синини.** Тези симптоми могат да покажат проблеми с Вашия черен дроб. При клинични изпитвания са установени промени във функционалните чернодробни показатели при пациенти, лекувани с Extavia. Както и при други интерферони, при пациенти, приемащи Extavia, има съобщения за редки тежки увреждания на черния дроб, включително случаи на чернодробна недостатъчност. Най-тежките такива са били наблюдавани при пациенти, приемащи други лекарства или при страдащи от заболявания, които могат да засегнат черния дроб (напр. злоупотреба с алкохол, тежка инфекция).
- **Ако при Вас се появят симптоми като неритмичен сърдечен пулс, отоци по глезените или краката или задух.** Възможно е това да са симптомите на заболяване на сърдечния мускул (кардиомиопатия), което е било наблюдавано при пациенти, приемащи Extavia.
- **Ако забележите болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болен или имате повишена температура.** Възможно е това да са симптоми на възпаление на панкреаса (панкреатит), за каквото има съобщения при употребата на Extavia. Често това се придружава от повишение на някои мазнини в кръвта (триглицеридите).
 - ▶ **Спрете да използвате Extavia и уведомете незабавно Вашия лекар, ако при Вас възникне някой от тези симптоми.**

Други неща, които трябва да се имат предвид при употреба на Extavia:

- **При Вас ще бъдат необходими изследвания на кръвта** за определяне на броя на кръвните клетки, биохимичните показатели и чернодробните ензими. Те ще бъдат направени, **преди да започнете да използвате Extavia, редовно след началото на лечението с Extavia и след това периодично по време на лечението,** дори ако нямате никакви особени симптоми. Това ще са допълнителни кръвни изследвания, освен тези, които обикновено се правят за проследяване на МС.

- **Ако страдате от сърдечно заболяване, грипоподобните симптоми, които често се проявяват в началото на лечението може да се окажат стресиращи за Вас.** Extavia трябва да се използва внимателно и Вашият лекар ще следи състоянието Ви за евентуално влошаване на сърдечната функция, особено в началото на лечението. Сам по себе си Extavia не засяга сърцето директно.
- **Ще бъде изследвана функцията на щитовидната Ви жлеза,** периодично или ако Вашият лекар сметне за необходимо по други причини.
- **Extavia съдържа човешки албумин и затова има потенциален риск за предаване на вирусни инфекции.** Не може да бъде изключена опасността от предаване на болестта на Кройцфелд-Якоб (БКА).
- **По време на лечението с Extavia е възможно Вашият организъм да синтезира вещества, наречени неутрализиращи антитела,** които могат да взаимодействат с Extavia. Все още не е известно дали тези неутрализиращи антитела намаляват ефективността на лечението. Не при всички пациенти се синтезират неутрализиращи антитела. Понастоящем не е възможно да се предвиди кои пациенти попадат в тази група.
- **По време на лечението с Extavia, могат да се появят бъбречни проблеми, които да доведат до намаляване на бъбречната функция, включително може да се развие и фиброза (гломерулосклероза).** Възможно е Вашият лекар да проведе тестове, за да оцени Вашата бъбречна функция.
- **По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци.** Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Extavia. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Реакции на мястото на инжектиране

По време на лечението с Extavia се очаква при Вас да се развият реакции на мястото на инжектиране. Симптомите включват зачервяване, подуване, промяна в цвета на кожата, възпаление, болка и свръхчувствителност. По-рядко се съобщава за нарушаване на целостта на кожата и тъканна увреда (некроза) около мястото на инжектиране. Обикновено честотата на реакциите на мястото на инжектиране намалява с времето.

Нарушаването на целостта на кожата и на тъканта на мястото на инжектиране може да доведе до образуване на белези. Ако тези промени са тежки, може да се наложи лекар да премахне чуждите материи и мъртвите тъкани (дебридмент). По-рядко може да се наложи присаждане на кожа, като оздравяването може да отнеме до 6 месеца.

За намаляване на риска от развитие на реакция на мястото на инжектиране, трябва да:

- използвате стерилна (асептична) техника на инжектиране,
- променяте всеки път мястото на инжектиране (вижте приложение “Процедура за самостоятелно инжектиране”).

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви даде повече информация за това.

Ако при Вас се появи каквото и да било нарушаване на целостта на кожата, съпроводено с подуване или с изтичане на течност от инжекционното място:

- ▶ **Спрете инжектирането на Extavia и се консултирайте с Вашия лекар.**
- ▶ **Ако имате само една възпалена област на инжектиране (лезия) и увредата на тъканите (некрозата) не е много тежка, можете да продължите да използвате Extavia.**
- ▶ **Ако повече от една област на инжектиране е възпалена (множествени лезии), трябва да спрете използването на Extavia до оздравяване на кожата Ви.**

Вашият лекар периодично ще контролира самостоятелното поставяне на инжекции, особено ако сте получили реакции на мястото на инжектиране.

Деца и юноши

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца или юноши.

Има обаче известни данни за юноши на възраст между 12 и 17 години, които предполагат, че профилът на безопасност на Extavia в тази възрастова група е същият, както при възрастни. Extavia не трябва да се прилага при деца под 12-годишна възраст, поради липсата на информация за тази възрастова група.

Други лекарства и Extavia

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не са провеждани официални изпитвания за взаимодействия, за да се установи дали Extavia оказва влияние върху други лекарства или доколко се повлиява от тях.

Не се препоръчва едновременното прилагане на Extavia с лекарства, повлияващи имунния отговор на организма, с изключение на противовъзпалителни средства, наречени кортикостероиди или адренкортикотропния хормон (АКТХ).

Extavia трябва да се използва внимателно заедно с:

- **лекарства, чийто метаболизъм се нуждае от определена чернодробна ензимна система** (известна като цитохром Р450 система) за отстраняването им от организма, напр. лекарства за епилепсия (като фенитоин).
- **лекарства, които повлияват производството на кръвни клетки.**

Extavia с храна и напитки

Extavia се инжектира подкожно, така че не се очаква повлияване на Extavia от които и да е от консумираните от Вас напитки или храни.

Бременност

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечението с Extavia.

- ▶ **Ако сте бременна или подозирате, че сте бременна**, информирайте Вашия лекар. Лечението с Extavia не трябва да започва, ако сте бременна (вижте също “Не използвайте Extavia”).
- ▶ **Ако възнамерявате да забременеете**, първо обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението с Extavia.
- ▶ **Ако забременеете по време на лечението с Extavia**, спрете лечението и се свържете незабавно с Вашия лекар. Вие и Вашият лекар ще решите заедно, дали ще продължите лечението с Extavia или не.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b преминава в човешката кърма. Въпреки това има теоретична възможност от поява на сериозни нежелани реакции към интерферон бета -1b при кърмачета.

- ▶ **Обсъдете с Вашия лекуващ лекар, преди започване на лечението с Extavia**, дали да спрете да кърмите, за да може да Ви се прилага Extavia.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Extavia може да причини нежелани реакции от страна на централна нервна система (вижте точка 4. “Възможни нежелани реакции”). Ако сте особено чувствителни, това може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Extavia съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Extavia

Лечението с Extavia трябва да започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е през ден (веднъж на всеки два дни) 1,0 ml от приготвения разтвор на Extavia (вижте Приложение “Процедура за самостоятелно инжектиране” във втората част на листовката) се инжектира под кожата (подкожно). Това се равнява на 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

По принцип, лечението трябва да започне с ниска доза от 0,25 ml (62,5 микрограма). След това дозата постепенно ще бъде увеличена до пълната доза от 1,0 ml (250 микрограма). Дозата трябва да се увеличава при всяко четвърто инжектиране на четири етапа (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Вашият лекар може заедно с Вас да вземе решение за промяна на интервалите от време за увеличаване на дозата в зависимост от нежеланите реакции, които могат да се проявят при Вас в началото на лечението.

Приготвяне на инжекцията

Преди инжектиране, разтворът на Extavia трябва да се приготви от флакона с прах Extavia и 1,2 ml от течността от предварително напълнената спринцовка с разтворител. Всичко това ще бъде направено от Вашия лекар или медицинска сестра, или от Вас самия, след като сте били внимателно обучени.

В приложението на гърба на тази листовка са предоставени **подробни инструкции за подкожно самостоятелно инжектиране на Extavia**. Тези инструкции Ви обясняват и как става приготвянето на инжекционния разтвор.

Мястото на инжектиране трябва редовно да се сменя. Вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки” и следвайте инструкциите за “Промяна на местата за инжектиране” в приложението на гърба на тази листовка.

Продължителност на лечението

Засега не е известно колко време трябва да продължи лечението с Extavia. **Продължителността на лечението ще бъде определена от Вашия лекар заедно с Вас.**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Extavia

Прилагането на количества Extavia, многократно надвишаващи препоръчителната доза за лечение на множествена склероза, не е довело до животозастрашаващи състояния.

- ▶ **Посъветвайте се с Вашия лекар**, ако сте инжектирали прекалено много Extavia или прекалено често.

Ако сте пропуснали да използвате Extavia

Ако сте забравили да си поставите инжекцията в определеното време, направете го веднага щом се сетите и след това поставете следващата инжекция след 48 часа.

Не си инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата отделна доза.

Ако сте спрели употребата на Extavia

Обсъдете с Вашия лекар, ако спрете или желаете да спрете лечението. Не е известно спирането на лечението с Extavia да води до остри симптоми на отнемане.

- ▶ Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Extavia може да причини тежки нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

▶ **Информирайте Вашия лекар и спрете незабавно употребата на Extavia:**

- Ако получите симптоми като сърбеж по цялото тяло, подуване на лицето и/или езика или внезапна поява на задух.
- Ако се чувствате много по-тъжни или обезкуражени, отколкото преди началото на лечението с Extavia, или ако имате мисли за самоубийство.
- Ако забележите необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.
- Ако имате загуба на апетит, умора, гади Ви се, повръщате периодично, особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, или че лесно Ви се появяват синини.
- Ако получите симптоми като неправилен сърдечен ритъм, отоци по глезените или краката или задух.
- Ако имате болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болни или имате повишена температура.

► **Информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Ако получите някой или всички от симптомите: мътна урина, умора, оток, особено в областта на глезените и клепачите и наддаване на тегло, тъй като могат да са признаци на вероятен бъбречен проблем.

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но обикновено те намаляват в хода на лечението.

Най-честите нежелани реакции са:

- **Грипоподобни симптоми** като температура, втрисане, болезненост в ставите, неразположение, изпотяване, главоболие или мускулна болка. Тези симптоми могат да бъдат намалени чрез прием на парацетамол или нестероидни противовъзпалителни средства като ибупрофен
- **Реакции на мястото на инжектиране.** Симптомите могат да включват зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, тъканна увреда (некроза). Вижте “Предупреждения и предпазни мерки” в точка 2 за повече информация относно какво да правите, ако при Вас се проявят нежелани реакции на мястото на инжектиране. Те могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за повече информация.

С цел намаляване на нежеланите реакции в началото на лечението Вашият лекар трябва да започне да Ви прилага малка доза Extavia и постепенно да я увеличава (вижте точка 3 “Как да използвате Extavia”).

Следният списък на нежелани реакции се основава на доклади от клинични изпитвания с Extavia (Списък 1) и на съобщения за нежелани реакции към маркетингия продукт (Списък 2)

Списък 1: Много чести нежелани реакции, които са наблюдавани по време на клиничните изпитвания с Extavia (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) и реакции с честота, по-висока от тази при плацебо. Списъкът също включва и нежелани лекарствени реакции, които се наблюдават често (могат да засегнат до 1 на 10 души), но които имат значима връзка с лечението

- инфекция, абсцес
- намаляване на броя на белите кръвни клетки, увеличени лимфни възли (лимфаденопатия)
- намаляване на кръвната захар (хипогликемия)
- депресия, безпокойство
- главоболие, замаяване, безсъние, мигрена, скованост или изтръпване (парестезия)
- възпаление на окото (конюнктивит), нарушено зрение
- ушна болка
- неправилен или ускорен пулс (сърцебиене)
- зачервяване и/или зачервяване на лицето поради разширяване на кръвоносните съдове (вазодилатация), повишено кръвно налягане (хипертония)
- хрема, кашлица, дрезгав глас поради инфекция на горните дихателни пътища, синусит, засилена кашлица, задух (диспнея)
- диария, запек, гадене, повръщане, коремна болка
- увеличение на нивата на чернодробните ензими (установено при кръвни тестове)
- кожни нарушения, обрив
- мускулна скованост (хипертонус), болезнени мускули (миалгия), мускулна слабост (миастения), болка в гърба, болка в крайниците като например в пръстите на ръцете и на краката

- задържка на урина (ретенция на урина), белтък в урината (установено при изследване на урина), често уриниране, невъзможност за задържане на урина (изпускане на урина), чести позиви за уриниране
- болезнено месечно кървене (дисменорея), менструални нарушения, обилен кръвоизлив от матката (метрорагия), особено между менструациите, импотентност
- реакция на мястото на инжектиране (вкл. зачервяване, подуване, побледняване, възпаление, болка, алергична реакция, вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”), нарушаване на целостта на кожата и тъканна увреда (некроза) (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”)
- грипоподобни симптоми, температура, болка, болка в гърдния кош, задържане на течност в ръка, крак или лице (периферни отоци), недостиг/загуба на сила (астения), втрисане, потене, общо усещане за неразположение

В допълнение, по време на постмаркетинговия период са установени следните нежелани реакции.

Списък 2: Нежелани реакции, съобщени при маркетингане на продукт (честотите - където са известни - са въз основа на данни от клиничните изпитвания):

► **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- болки в ставите (артралгия).

► **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):**

- намаляване на броя на червените клетки в кръвта (анемия),
- щитовидната жлеза не работи правилно (произвежда твърде малко хормон) (хипотиреоидизъм),
- повишаване или понижаване на телното,
- обърканост,
- необичайно бърз сърдечен ритъм (тахикардия),
- възможно е да се повиши червено-жълтия пигмент (билирубин), който се произвежда от черния дроб (това ще се установи с кръвни изследвания),
- подути и обикновено сърбящи участъци на кожата или лигавиците (уртикария),
- сърбеж (пруритус),
- косопад (алопеция),
- менструални нарушения (менорагия).

► **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):**

- броят на тромбоцитите (които помагат на кръвта да се съсирва) може да спадне (тромбоцитопения),
- определени видове мазнини в кръвта (триглицериди) може да се повишат (ще се установи с кръвни изследвания), вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”,
- суицидни опити,
- промени в настроението,
- гърч,
- специфичен чернодробен ензим (гама ГТ), който се произвежда от черния дроб може да се повиши (това ще се установи с чернодробните изследвания),
- възпаление на черния дроб (хепатит),
- промяна на цвета на кожата.

► **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):**

- сериозни алергични (анафилактични) реакции,
- щитовидната жлеза не работи правилно (тиреоидни нарушения), произвежда се повече хормон (хипертиреоидизъм),
- възпаление на панкреаса (панкреатит), вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”,
- кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.

Нежелани реакции, получени само по време на постмаркетинговия период:

- бъбречни проблеми, включително фиброза (гломерулосклероза), които могат да понижат бъбречната функция (нечести),
- сериозна загуба на апетит, водеща до загуба на тегло (анорексия) (редки),
- заболяване на сърдечния мускул (кардиомиопатия) (редки),
- внезапен задух (bronхоспазъм) (редки),
- нарушена чернодробна функция (чернодробно увреждане [включително хепатит], чернодробна недостатъчност) (редки),
- проблеми с малките кръвоносни съдове (капиляри), могат да се появят при употребата на лекарства подобни на Extavia (синдром на системен капилярен излив) (с неизвестна честота).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Extavia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Използвайте разтвора веднага след приготвянето му. Ако това обаче е невъзможно, разтворът ще остане годен за употреба до 3 часа, ако се съхранява в хладилник при температура 2°C - 8°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че съдържа частици или ако е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Extavia

- **Активното вещество** е интерферон бета-1b. Всеки флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b. След разтвяряне, всеки милилитър съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.
- **Другите съставки са**
 - в праха: манитол и човешки албумин
 - в разтворителя: натриев хлорид, вода за инжекция.

Как изглежда Extavia и какво съдържа опаковката

Extavia е прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял до почти бял на цвят.

Прахът Extavia се предлага във флакон от 3 ml,

Разтворителят е бистър/безцветен разтвор.

Разтворителят за Extavia се предлага в 1,2 ml предварително напълнени спринцовки и съдържа 1,2 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% т./об.).

Extavia се предлага в опаковки:

- 5 флакона интерферон бета-1b и 5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител.
- 14 флакона интерферон бета-1b и 14 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител.
- 15 флакона интерферон бета-1b и 15 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител.
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 42 (3x14) флакона интерферон бета-1b и 42 (3x14) предварително напълнени спринцовки с разтворител.
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 45 (3x15) флакона интерферон бета-1b и 45 (3x15) предварително напълнени спринцовки с разтворител.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Приложение: ПРОЦЕДУРА ЗА САМОСТОЯТЕЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ

Настоящите инструкции и картинки обясняват, как да пригответе Extavia инжекционен разтвор и как сами да си го инжектирате. Моля, внимателно прочетете целите инструкции и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви помогнат да научите процедурата за самостоятелно инжектиране. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекция, докато не сте сигурни, че знаете как да пригответе инжекционния разтвор и как сами да си го инжектирате.

ЧАСТ I: ИНСТРУКЦИИ СЪПКА ПО СЪПКА

Инструкциите включват следните основни стъпки:

- A) **Общи съвети**
- B) **Подготовка за инжектиране**
- B) **Приготвяне на разтвора – стъпка по стъпка**
- Г) **Изтегляне на разтвора в спринцовката**
- Д) **Инжектиране – ръчно (инжектирането с помощта на автоинжектор е обяснено в инструкциите за употреба, които се предоставят с автоинжектора)**
- Е) **Бърз преглед на процеса**

A) **Общи съвети**

- **За добро начало!**

Сами ще установите, че след няколко седмици лечението ще се превърне в естествена част от ежедневието Ви. Следните моменти ще Ви бъдат от полза в началото:

- Определете постоянно място за съхранение, което да е удобно и да е недостъпно за деца, така че винаги лесно да можете да намерите Вашия Extavia и останалите принадлежности.
За подробности относно условията на съхранение вижте точка 5 от листовката “Съхранение на Extavia”
- Старайте се да си поставяте инжекциите по едно и също време на деня. Това ще Ви улесни да не забравяте и да планирате интервал от време, в който да не Ви безпокоят.
За допълнителни подробности относно това как да използвате Extavia вижте точка 3 от листовката “Как да използвате Extavia”.
- Пригответе дозата само когато сте готови за инжектиране. Трябва да приложите Extavia веднага след смесването му (ако не приложите лекарството веднага, вижте точка 5 “Как да съхранявате Extavia”).

• **Важни съвети**

- Бъдете последователни – прилагайте лекарството, както е описано в точка 3 от листовката “Как да използвате Extavia”. Винаги проверявайте по два пъти дозата.
- Съхранявайте спринцовките и контейнера за отпадъци на място, недостъпно за деца, по възможност заключени.
- Никога не използвайте спринцовките или иглите повторно.
- Винаги работете стерилно (асептично), както е описано тук.
- Винаги изхвърляйте използваните спринцовки само в съответния контейнер за отпадъци.

Б) Подготовка за инжектиране

• Избор на място за инжектиране

Още преди да пригответе инжекцията изберете мястото на инжектиране. Лекарството трябва да се инжектира в мастния слой, разположен между кожата и мускулите (т.е. подкожно на около 8 mm до 12 mm под повърхността на кожата). Най-подходящите места за поставяне на инжекции са там, където кожата е отпусната и мека и далеч от стави, нерви и кости, напр. на корема, мишницата, ханша или бедрата.

Важно: Не прилагайте в области, където напипвате уплътнения, натъртвания, плътни възли, болка или кожата е с променен цвят, наранена, олющена или увредена. Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра за тези или други необичайни състояния, които установите.

Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка следваща инжекция. Ако има места, до които достигате трудно, може да помолите член на семейството Ви или приятел да Ви помогне за тези инжекции. Следвайте описаната в края на приложението последователност (виж Част II “Промяна на местата за инжектиране”) и ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция след 8 инжекции (16 дни). Това ще даде възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

Моля, обърнете внимание на схемата за смяна на мястото на инжектиране в края на това приложение, за да научите как да избирате мястото на инжектиране. Приложена е и примерна карта за отбелязване на приложените инжекции (виж Приложение Част III). Целта им е да Ви подсказват как можете да си водите отчет за местата и датите на инжектиране.

• Лекарство

Ще Ви бъде необходимо лекарството:

- 1 флакон Extavia (прах за инжекционен разтвор)
- 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за Extavia (разтвор на натриев хлорид)

За да разтворите и инжектирате Вашето лекарство, ще са Ви необходими следните компоненти, които не се доставят заедно с кутията, съдържаща лекарството:

- игла, подходяща за разтваряне
- игла 30G за инжектиране
- тампони, напоени със спирт

Ще Ви е необходим също контейнер за отпадъци за спринцовките и иглите.

Алтернативно можете да ползвате Комплект за приложение на Extavia (доставя се отделно от лекарството), който съдържа адаптори за флакона за разтваряне на лекарството, игли 30G за инжектиране на лекарството, тампони, напоени със спирт, както и инструкции за употреба на тези компоненти.

Иглите 30G, които се предлагат с Комплекта за приложение на лекарството могат да се използват при ръчно инжектиране **ИЛИ** с ExtaviJect 30G автоинжектор.

Използвайте подходящ дезинфектант за почистване на кожата, препоръчан от Вашия фармацевт.

В) Приготвяне на разтвора – стъпка по стъпка

- 1 - Преди началото измийте добре ръцете си с вода и сапун.
- 2 - Отворете флакона Extavia и го поставете на масата. Най-добре е да използвате палеца, а не ноктите си, за да не се счупят.
- 3 - Почистете горната част на флакона с тампон, напоен със спирт, като движите тампона само в една посока. Оставете тампона върху капачето на флакона.
- 4 - Извадете предварително напълнената спринцовка от опаковката ѝ. Махнете капачето от върха ѝ като го отвиете. Внимавайте да не докосвате незащитеното връхче на спринцовката. Не натискайте буталото.
- 5 - Извадете иглата, подходяща за разтваряне, от опаковката ѝ и я поставете и закрепете здраво върху връхчето на спринцовката. Свалете предпазителя на иглата. Не докосвайте иглата.
- 6 - Като държите флакона с Extavia върху стабилна повърхност, бавно вкарайте иглата на спринцовката (съдържаща 1,2 ml течност) през гумената тапа на флакона.
- 7 - Натиснете бавно буталото, като при това иглата е насочена към стената на флакона, така че течността да се стича по вътрешната страна на стъклото.

Инжектирането на разтворителя директно върху праха ще доведе до образуване на много пяна.

Прехвърлете цялото количество разтворител във флакона. Отпуснете буталото.

8 - След като инжектирате цялото количество разтворител от спринцовката във флакона с Extavia, дръжте флакона между палеца и втория и третия пръсти като спринцовката и иглата са подпряни на дланта Ви и леко завъртете флакона до пълното разтваряне на праха Extavia. **Не разклащайте флакона.**

9 - Огледайте разтвора внимателно. Той трябва да е бистър и да не съдържа частици. Ако разтворът е с променен цвят или в него плуват частици, изхвърлете го и започнете отначало с нови спринцовка и флакон от Вашия комплект.

Ако се образува пяна, което става, ако флаконът се разклаща или върти прекалено интензивно, оставете флакона неподвижен до спадането на пяната.

Г) Изтегляне на разтвора в спринцовката

10 - За да изтеглите разтвора обратно в спринцовката обърнете спринцовката и флакона така, че върхът на иглата да сочи нагоре. Изтеглете малко иглата назад във флакона, така че върхът ѝ да е в най-долната точка на флакона.

Дръжте върха на иглата потопен в течността и бавно изтеглете буталото до началното му положение, за да изтеглите разтвора в спринцовката.

11 - Излишният въздух ще изплува над разтвора. Отстранете всички въздушни мехурчета чрез леко почукване по спринцовката и натискане на буталото, докато стигне до делението за 1,0 ml или до предписания Ви от лекаря обем.

Ако заедно с въздушните мехурчета във флакона се прелее и прекалено много от разтвора, изтеглете леко буталото обратно, за да върнете разтвора от флакона в спринцовката. Повтаряйте тази процедура, докато бъде изгонен всички въздух от спринцовката и тя се напълни с 1,0 ml разтвор.

12 - Разделете иглата и спринцовката. Оставете иглата във флакона.

13 - Извадете иглата **30G** от опаковката и я поставете и закрепете здраво върху върха на спринцовката.

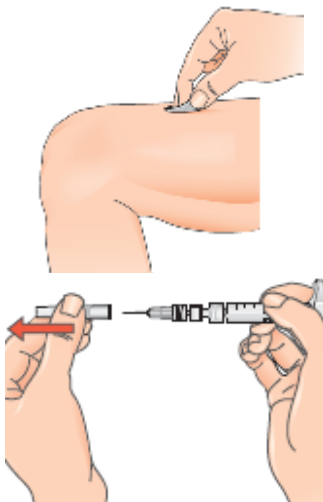
14 - Изхвърлете флакона и остатъците неизползван разтвор в контейнера за отпадъци.

15 - Вече сте готови да инжектирате.

Ако по някаква причина не можете веднага да инжектирате Extavia, можете да оставите приготвения разтвор в спринцовката в хладилник за не повече от 3 часа. Уверете се, че капачето на иглата е закрепено добре, докато спринцовката се съхранява в хладилника. Не замразявайте разтвора и не чакайте по-дълго от 3 часа до инжектирането. Ако са минали повече от 3 часа, изхвърлете лекарството и пригответе нова инжекция. Стоплете разтвора в дланите си преди инжектиране, за да избегнете болка.

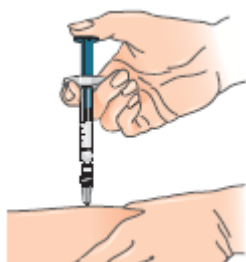
Д) Инжектиране – ръчно (инжектирането с помощта на ExtaviJect 30G автоинжектор е описано в инструкциите за употреба, които се предоставят с автоинжектора)

1 - Изберете област за инжектирането (вижте съветите в началото и диаграмите в края на настоящото приложение) и я отбележете във Вашата карта



2 - Използвайте тампон, напоен със спирт, за да почистите кожата на мястото за инжектиране. Оставете кожата да изсъхне. Изхвърлете тампона. Използвайте подходящ дезинфектант за почистване на кожата.

3 - Свалете капачето на иглата чрез изтегляне, а не чрез въртене.



4 - Внимателно захванете кожата около дезинфектираното място за инжектиране (за да може малко да я повдигнете).

5 - Държейки спринцовката като молив или като стреличка, забийте иглата в кожата под ъгъл 90° с бързо, рязко движение.

6 - Инжектирайте лекарството като натискате буталото бавно и равномерно. Натиснете буталото до пълното изпразване на спринцовката.

7 - Изхвърлете спринцовката в контейнера за отпадъци.

Е) Бърз преглед на процеса

1. Вземете необходимите принадлежности (1 флакон, 1 предварително напълнена спринцовка, 2 напоени със спирт тампона, игла, подходяща за разтваряне, игла 30G за инжектиране).
2. Махнете капачето на флакона и почистете гумената запушалка с напоен със спирт тампон.
3. Разопакувайте иглата, подходяща за разтваряне, и я поставете на върха на спринцовката, от която предварително сте свалили капачето.
4. Прехвърлете разтворителя от спринцовката във флакона като натиснете буталото докрай.
5. Обърнете спринцовката и флакона обратно и изтеглете буталото, за да прехвърлите разтвореното лекарство.
6. Разделете иглата от спринцовката, оставете иглата във флакона и ги изхвърлете заедно.
7. Разопакувайте иглата 30G и я поставете на върха на спринцовката.
8. Непосредствено преди инжектирането махнете капачето на иглата - вече сте готови да инжектирате.

ЗАБЕЛЕЖКА: Инжекцията трябва да се постави незабавно след приготвяне на разтвора (ако инжектирането се забави, съхранявайте разтвора в хладилник и го инжектирайте в рамките на 3 часа). Не го замразявайте.

ЧАСТ II: ПРОМЯНА НА МЕСТАТА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Необходимо е да избирате ново място за всяка инжекция, за да се даде възможност мястото да се възстанови и да се предотврати инфектиране. В първата част на това приложение са дадени съвети за избора на зони. Добре е да знаете къде ще си поставите инжекцията преди да пригответе спринцовката. Схемата, показана в диаграмата по-долу, ще Ви помогне правилно да избирате различни места за инжектиране. Например, поставете си първата инжекция в дясната страна на корема, за втората инжекция изберете лявата му страна, след това за третата инжекция се прехвърлете на дясното бедро и така нататък, докато не използвате всички подходящи места по тялото за поставяне на инжекции. Записвайте си къде и кога сте си поставили инжекция за последен път. Може да правите това като си отбелязвате мястото за поставяне на инжекцията върху приложената карта.

Като следвате тази схема, ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция (например дясната страна на корема), след 8 инжекции (16 дни). Това се нарича ротационен цикъл. На нашата примерна схема всяка област е разделена на 6 отделни места за инжектиране ляво и дясно: горни, средни и долни (така местата за инжектиране стават общо 48). Когато в края на ротационния цикъл отново достигнете до същата област, изберете това място за инжектиране, което е най-отдалечено. Ако някоя област се възпали/разрани, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинската сестра, за да изберете други места за инжектиране.

Ротационна схема:

Съветваме Ви да си записвате датите и местата на инжектиране, за да Ви бъде по-лесно да ги редувате правилно. Можете да използвате следната ротационна схема.

Минете последователно през всеки ротационен цикъл. Всеки цикъл е от 8 инжекции (16 дена), като последователно се минават областите от 1 до 8. Спазвайки тази последователност, ще дадете възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

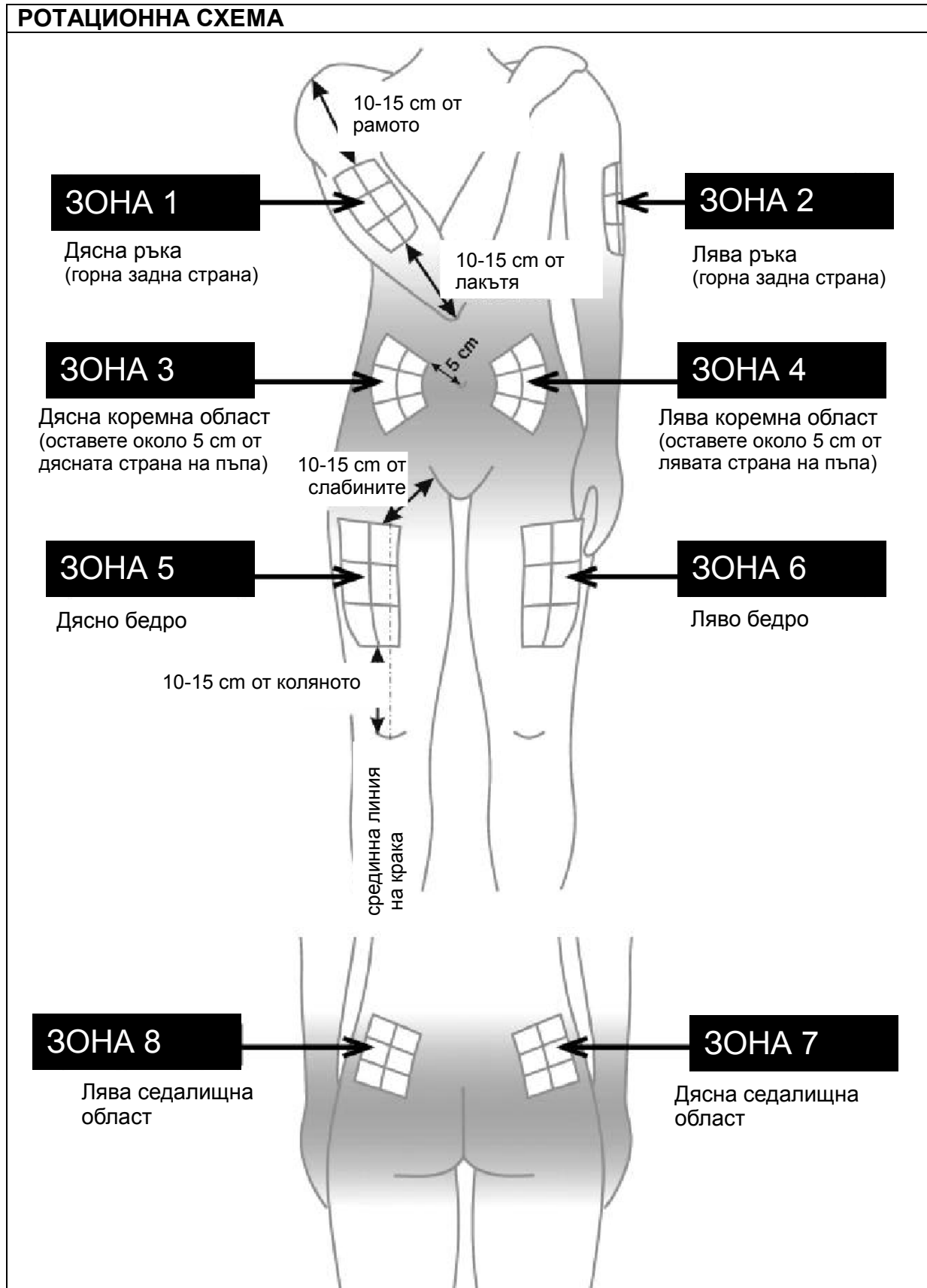
Ротационен цикъл 1:	Горно ляво поле от всяка област
Ротационен цикъл 2:	Долно дясно поле от всяка област
Ротационен цикъл 3:	Средно ляво поле от всяка област
Ротационен цикъл 4:	Горно дясно поле от всяка област
Ротационен цикъл 5:	Долно ляво поле от всяка област
Ротационен цикъл 6:	Средно дясно поле от всяка област

ЧАСТ III: EXTAVIA - Карта за отбелязване на приложените инжекции

Инструкции за записване на местата и датите на инжектиране

- Започнете от първата инжекция (или от последната инжекция, ако не започвате за първи път лечение с Extavia).
- Изберете място за инжектиране. Ако вече използвате Extavia, започнете от област, която не е била използвана при последния ротационен цикъл (т.е. през последните 16 дена).
- След поставяне на инжекцията запишете мястото на поставяне и датата в таблицата в картата (вижте примера: Дневник на лечението).

РОТАЦИОННА СХЕМА



ПРИМЕРНА МЕДИЦИНСКА КАРТА:

Отбелязване на местата и датите на инжектиране

The diagram illustrates the following injection sites and their corresponding data:

- Дясна ръка (Right Arm):**
 - 04/12
 - 20/12
- Лява ръка (Left Arm):**
 - 06/12
- Дясна коремна област (Right Abdominal Area):**
 - 08/12
- Лява коремна област (Left Abdominal Area):**
 - 10/12
- Дясно бедро (Right Thigh):**
 - 12/12
- Ляво бедро (Left Thigh):**
 - 14/12
- Лява седалищна област (Left Gluteal Area):**
 - 18/12
- Дясна седалищна област (Right Gluteal Area):**
 - 16/12

Measurements and instructions shown in the diagram:

- 10-15 cm от рамото (10-15 cm from the shoulder)
- 10-15 cm от лакътя (10-15 cm from the elbow)
- 5 cm (between abdominal sites)
- 10-15 cm от слабините (10-15 cm from the groin)
- 10-15 cm от коляното (10-15 cm from the knee)
- срединна линия на крака (midline of the leg)

Листовка: информация за потребителя

Extavia 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор интерферон бета-1b (interferon beta-1b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Extavia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Extavia
3. Как да използвате Extavia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Extavia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Приложение – процедура за самостоятелно инжектиране

1. Какво представлява Extavia и за какво се използва

Какво представлява Extavia

Extavia представлява лекарство, известно като интерферон, който се използва за лечение на множествена склероза. Интерфероните са протеини, синтезирани от организма, които му помагат да се бори с атаки срещу имунната система, като напр. вирусни инфекции.

Как действа Extavia

Множествената склероза (МС) е хронично състояние, засягащо централната нервна система (ЦНС) и особено функцията на главния мозък и гръбначния мозък. При МС, възпалителен процес разрушава защитната обвивка (наречена миелин) на нервите на ЦНС и спира нормалното им функциониране. Този процес се нарича демиелинизация.

Точната причина за появата на МС не е известна. Смята се, че абнормен отговор на човешката имунна система играе важна роля в процеса на увреждане на ЦНС.

Увреждането на ЦНС може да се развие по време на пристъп на МС. Може да предизвика временно инвалидизиране като напр. затруднение при ходене. Симптомите могат да отзвучат напълно или частично.

Доказано е че, интерферон бета-1b променя отговора на имунната система и помага да се намали активността на заболяването.

Как Extavia подпомага лечението на Вашето заболяване:

Единичен клиничен епизод, показателен за висок риск от развитие на множествена склероза: Установено е, че Extavia забавя прогресията до клинично определена множествена склероза.

Пристъпно-ремитентна множествена склероза: Пациентите с пристъпно-ремитентна МС имат инцидентни пристъпи, по време на които симптомите видимо се влошават. Установено е, че Extavia намалява броя на пристъпите и ги прави по-леки. Намалява броя на хоспитализациите по повод на заболяването и удължава времето без пристъпи.

Вторично прогресираща множествена склероза: В някои случаи пациентите с пристъпно-ремитентна МС забелязват засилване на симптомите и прогресията им към друга форма на МС, наречена вторично прогресираща МС. В тези случаи пациентите установяват, че инвалидизирането им се увеличава, независимо от това дали имат или нямат пристъпи. Extavia може да намали броя и тежестта на пристъпите и да забави напредването на инвалидизацията.

За какво се използва Extavia:

Extavia се прилага при пациенти,

- ▶ които за първи път имат симптоми, показателни за висок риск от развитие на множествена склероза. Преди началото на лечението Вашият лекар ще изключи всички други причини, за които са характерни тези симптоми.
- ▶ които страдат от пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза с най-малко два пристъпа за последните две години.
- ▶ които страдат от вторично прогресираща форма на множествена склероза с активно заболяване, доказано от наличието на пристъпи.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Extavia

Не използвайте Extavia

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
 - ако сте бременна. В този случай не трябва да започвате лечение с Extavia (вж. точка “Бременност” по-долу).
 - ако забременеете или планирате бременност. Трябва да спрете лечението с Extavia и да информирате Вашия лекар (вж. точка “Бременност” по-долу).
 - ако страдате от тежка депресия и/или имате мисли за самоубийство (вижте “Предупреждения и предпазни мерки” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”).
 - ако имате тежко чернодробно увреждане (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”, “Други лекарства и Extavia” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”).
- ▶ Моля информирайте Вашия лекар, ако за Вас важи някое от изброените по-горе условия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Extavia:

- Ако имате моноклонална гамапатия. Това е нарушение на имунната система, при което в кръвта се открива абнормен протеин. При употреба на медикаменти като Extavia е възможно да се появят проблеми с малките кръвоносни съдове (капиляри) (синдром на системен капилярен излив). Това може да доведе до шок (колапс), или дори да е фатално.
- Ако в миналото сте имали депресия, ако имате депресия, или ако в миналото сте мислили за самоубийство. Вашият лекар ще Ви следи внимателно по време на лечението. Ако депресията Ви и/или мислите Ви за самоубийство са тежки, няма да Ви бъде предписан Extavia (вижте също “Не използвайте Extavia”).

- **Ако някога сте имали припадъци или ако приемате лекарства по повод епилепсия** (антиепилептични лекарства), Вашият лекар ще следи внимателно лечението Ви (вижте също “Други лекарства и Extavia” и точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- **Ако страдате от сериозни проблеми с бъбреците**, Вашият лекар може да следи бъбречната Ви функция по време на лечението.

Докато използвате Extavia, **Вашият лекар трябва да знае още:**

- **Ако при Вас се появят симптоми като сърбеж по цялото тяло, оток по лицето и/или езика и внезапен задух.** Това могат да са симптомите на тежка алергична реакция, която може да стане животозастрашаваща.
 - **Ако се чувствате осезаемо по-тъжен или обезверен в сравнение с времето преди лечението с Extavia или ако Ви се появят мисли за самоубийство.** Ако развиете депресия по време на лечението с Extavia, е възможно да имате нужда от специално лечение и Вашият лекар внимателно ще Ви следи, като е възможно да предложи и спиране на лечението Ви. Ако страдате от тежка депресия и/или мислите за самоубийство, Вие няма да бъдете лекувани с Extavia (вижте също “Не използвайте Extavia”).
 - **Ако забележите необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.** Възможно е това да са симптоми на намаляване на броя на кръвните клетки или на броя на тромбоцитите (клетките, отговарящи за кръвосъсирването). Възможно е да имате нужда от допълнително наблюдение от страна на Вашия лекар.
 - **Ако имате загуба на апетит, умора, гади Ви се, повръщате периодично и особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на очите или лесно появяване на синини.** Тези симптоми могат да покажат проблеми с Вашия черен дроб. При клинични изпитвания са установени промени във функционалните чернодробни показатели при пациенти, лекувани с Extavia. Както и при други интерферони, при пациенти, приемащи Extavia, има съобщения за редки тежки увреждания на черния дроб, включително случаи на чернодробна недостатъчност. Най-тежките такива са били наблюдавани при пациенти, приемащи други лекарства или при страдащи от заболявания, които могат да засегнат черния дроб (напр. злоупотреба с алкохол, тежка инфекция).
 - **Ако при Вас се появят симптоми като неритмичен сърдечен пулс, отоци по глезените или краката или задух.** Възможно е това да са симптомите на заболяване на сърдечния мускул (кардиомиопатия), което е било наблюдавано при пациенти, приемащи Extavia.
 - **Ако забележите болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болен или имате повишена температура.** Възможно е това да са симптоми на възпаление на панкреаса (панкреатит), за каквото има съобщения при употребата на Extavia. Често това се придружава от повишение на някои мазнини в кръвта (триглицеридите).
- **Спрете да използвате Extavia и уведомете незабавно Вашия лекар, ако при Вас възникне някой от тези симптоми.**

Други неща, които трябва да се имат предвид при употреба на Extavia:

- **При Вас ще бъдат необходими изследвания на кръвта** за определяне на броя на кръвните клетки, биохимичните показатели и чернодробните ензими. Те ще бъдат направени, **преди да започнете да използвате Extavia, редовно след началото на лечението с Extavia и след това периодично по време на лечението**, дори ако нямате никакви особени симптоми. Това ще са допълнителни кръвни изследвания, освен тези, които обикновено се правят за проследяване на МС.
- **Ако страдате от сърдечно заболяване, грипоподобните симптоми, които често се проявяват в началото на лечението може да се окажат стресиращи за Вас.** Extavia трябва да се използва внимателно и Вашият лекар ще следи състоянието Ви за евентуално влошаване на сърдечната функция, особено в началото на лечението. Сам по себе си Extavia не засяга сърцето директно.
- **Ще бъде изследвана функцията на щитовидната Ви жлеза**, периодично или ако Вашият лекар сметне за необходимо по други причини.
- **Extavia съдържа човешки албумин и затова има потенциален риск за предаване на вирусни инфекции.** Не може да бъде изключена опасността от предаване на болестта на Кройцфелд-Якоб (БКА).
- **По време на лечението с Extavia е възможно Вашият организъм да синтезира вещества, наречени неутрализиращи антитела**, които могат да взаимодействат с Extavia. Все още не е известно дали тези неутрализиращи антитела намаляват ефективността на лечението. Не при всички пациенти се синтезират неутрализиращи антитела. Понастоящем не е възможно да се предвиди кои пациенти попадат в тази група.
- **По време на лечението с Extavia, могат да се появят бъбречни проблеми, които да доведат до намаляване на бъбречната функция, включително може да се развие и фиброза (гломерулосклероза).** Възможно е Вашият лекар да проведе тестове, за да оцени Вашата бъбречна функция.
- **По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци.** Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Extavia. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Реакции на мястото на инжектиране

По време на лечението с Extavia се очаква при Вас да се развият реакции на мястото на инжектиране. Симптомите включват зачервяване, подуване, промяна в цвета на кожата, възпаление, болка и свръхчувствителност. По-рядко се съобщава за нарушаване на целостта на кожата и тъканна увреда (некроза) около мястото на инжектиране. Обикновено честотата на реакциите на мястото на инжектиране намалява с времето.

Нарушаването на целостта на кожата и на тъканта на мястото на инжектиране може да доведе до образуване на белези. Ако тези промени са тежки, може да се наложи лекар да премахне чуждите материи и мъртвите тъкани (дебридмент). По-рядко може да се наложи присаждане на кожа, като оздравяването може да отнеме до 6 месеца.

За намаляване на риска от развитие на реакция на мястото на инжектиране, трябва да:

- използвате стерилна (асептична) техника на инжектиране,
- променяте всеки път мястото на инжектиране (вижте приложение “Процедура за самостоятелно инжектиране”).

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви даде повече информация за това.

Ако при Вас се появи каквото и да било нарушаване на целостта на кожата, съпроводено с подуване или с изтичане на течност от инжекционното място:

- ▶ **Спрете инжектирането на Extavia и се консултирайте с Вашия лекар.**
- ▶ **Ако имате само една възпалена област на инжектиране (лезия) и увредата на тъканите (некротата) не е много тежка, можете да продължите да използвате Extavia.**
- ▶ **Ако повече от една област на инжектиране е възпалена (множествени лезии), трябва да спрете използването на Extavia до оздравяване на кожата Ви.**

Вашият лекар периодично ще контролира самостоятелното поставяне на инжекции, особено ако сте получили реакции на мястото на инжектиране.

Деца и юноши

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца или юноши.

Има обаче известни данни за юноши на възраст между 12 и 17 години, които предполагат, че профилът на безопасност на Extavia в тази възрастова група е същият, както при възрастни. Extavia не трябва да се прилага при деца под 12-годишна възраст, поради липсата на информация за тази възрастова група.

Други лекарства и Extavia

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не са провеждани официални изпитвания за взаимодействия, за да се установи дали Extavia оказва влияние върху други лекарства или доколко се повлиява от тях.

Не се препоръчва едновременното прилагане на Extavia с лекарства, повлияващи имунния отговор на организма, с изключение на противовъзпалителни средства, наречени кортикостероиди или адренокортикотропния хормон (АКТХ).

Extavia трябва да се използва внимателно заедно с:

- **лекарства, чийто метаболизъм се нуждае от определена чернодробна ензимна система** (известна като цитохром Р450 система) за отстраняването им от организма, напр. лекарства за епилепсия (като фенитоин).
- **лекарства, които повлияват производството на кръвни клетки.**

Extavia с храна и напитки

Extavia се инжектира подкожно, така че не се очаква повлияване на Extavia от които и да е от консумираните от Вас напитки или храни.

Бременност

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечението с Extavia.

- ▶ **Ако сте бременна или подозирате, че сте бременна**, информирайте Вашия лекар. Лечението с Extavia не трябва да започва, ако сте бременна (вижте също “Не използвайте Extavia”).

- ▶ **Ако възнамерявате да забременеете**, първо обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението с Extavia.
- ▶ **Ако забременеете по време на лечението с Extavia**, спрете лечението и се свържете незабавно с Вашия лекар. Вие и Вашият лекар ще решите заедно, дали ще продължите лечението с Extavia или не.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b преминава в човешката кърма. Въпреки това има теоретична възможност от поява на сериозни нежелани реакции към интерферон бета -1b при кърмачета.

- ▶ **Обсъдете с Вашия лекуващ лекар, преди започване на лечението с Extavia**, дали да спрете да кърмите, за да може да Ви се прилага Extavia.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Extavia може да причини нежелани реакции от страна на централна нервна система (вижте точка 4. “Възможни нежелани реакции”). Ако сте особено чувствителни, това може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Extavia съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Extavia

Лечението с Extavia трябва да започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е през ден (веднъж на всеки два дни) 1,0 ml от приготвения разтвор на Extavia (вижте Приложение “Процедура за самостоятелно инжектиране” във втората част на листовката) се инжектира под кожата (подкожно). Това се равнява на 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

По принцип, лечението трябва да започне с ниска доза от 0,25 ml (62,5 микрограма). След това дозата постепенно ще бъде увеличена до пълната доза от 1,0 ml (250 микрограма). Дозата трябва да се увеличава при всяко четвърто инжектиране на четири етапа (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Вашият лекар може заедно с Вас да вземе решение за промяна на интервалите от време за увеличаване на дозата в зависимост от нежеланите реакции, които могат да се проявят при Вас в началото на лечението.

Приготвяне на инжекцията

Преди инжектиране, разтворът на Extavia трябва да се приготви от флакона с прах Extavia и 1,2 ml от течността от предварително напълнената спринцовка с разтворител. Всичко това ще бъде направено от Вашия лекар или медицинска сестра, или от Вас самия, след като сте били внимателно обучени.

В приложението на гърба на тази листовка са предоставени **подробни инструкции за подкожно самостоятелно инжектиране на Extavia**. Тези инструкции Ви обясняват и как става приготвянето на инжекционния разтвор.

Мястото на инжектиране трябва редовно да се сменя. Вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки” и следвайте инструкциите за “Промяна на местата за инжектиране” в приложението на гърба на тази листовка.

Продължителност на лечението

Засега не е известно колко време трябва да продължи лечението с Extavia. **Продължителността на лечението ще бъде определена от Вашия лекар заедно с Вас.**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Extavia

Прилагането на количества Extavia, многократно надвишаващи препоръчителната доза за лечение на множествена склероза, не е довело до животозастрашаващи състояния.

- ▶ **Посъветвайте се с Вашия лекар**, ако сте инжектирали прекалено много Extavia или прекалено често.

Ако сте пропуснали да използвате Extavia

Ако сте забравили да си поставите инжекцията в определеното време, направете го веднага щом се сетите и след това поставете следващата инжекция след 48 часа.

Не си инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата отделна доза.

Ако сте спрели употребата на Extavia

Обсъдете с Вашия лекар, ако спрете или желаете да спрете лечението. Не е известно спирането на лечението с Extavia да води до остри симптоми на отнемане.

- ▶ Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Extavia може да причини тежки нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

▶ Информирайте Вашия лекар и спрете незабавно употребата на Extavia:

- Ако получите симптоми като сърбеж по цялото тяло, подуване на лицето и/или езика или внезапна поява на задух.
- Ако се чувствате много по-тъжни или обезкуражени, отколкото преди началото на лечението с Extavia, или ако имате мисли за самоубийство.
- Ако забележите необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.
- Ако имате загуба на апетит, умора, гади Ви се, повръщате периодично, особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, или че лесно Ви се появяват синини.
- Ако получите симптоми като неправилен сърдечен ритъм, отоци по глезените или краката или задух.
- Ако имате болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болни или имате повишена температура.

► **Информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Ако получите някой или всички от симптомите: мътна урина, умора, оток, особено в областта на глезените и клепачите и наддаване на тегло, тъй като могат да са признаци на вероятен бъбречен проблем.

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но обикновено те намаляват в хода на лечението.

Най-честите нежелани реакции са:

- **Грипоподобни симптоми** като температура, втрисане, болезненост в ставите, неразположение, изпотяване, главоболие или мускулна болка. Тези симптоми могат да бъдат намалени чрез прием на парацетамол или нестероидни противовъзпалителни средства като ибупрофен
- **Реакции на мястото на инжектиране.** Симптомите могат да включват зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, тъканна увреда (некроза). Вижте “Предупреждения и предпазни мерки” в точка 2 за повече информация относно какво да правите, ако при Вас се проявят нежелани реакции на мястото на инжектиране. Те могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за повече информация.

С цел намаляване на нежеланите реакции в началото на лечението Вашият лекар трябва да започне да Ви прилага малка доза Extavia и постепенно да я увеличава (вижте точка 3 “Как да използвате Extavia”).

Следният списък на нежелани реакции се основава на доклади от клинични изпитвания с Extavia (Списък 1) и на съобщения за нежелани реакции към маркетингия продукт (Списък 2)

Списък 1: Много чести нежелани реакции, които са наблюдавани по време на клиничните изпитвания с Extavia (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) и реакции с честота, по-висока от тази при плацебо. Списъкът също включва и нежелани лекарствени реакции, които се наблюдават често (могат да засегнат до 1 на 10 души), но които имат значима връзка с лечението

- инфекция, абсцес
- намаляване на броя на белите кръвни клетки, увеличени лимфни възли (лимфаденопатия)
- намаляване на кръвната захар (хипогликемия)
- депресия, безпокойство
- главоболие, замаяване, безсъние, мигрена, скованост или изтръпване (парестезия)
- възпаление на окото (конюнктивит), нарушено зрение
- ушна болка
- неправилен или ускорен пулс (сърцебиене)
- зачервяване и/или зачервяване на лицето поради разширяване на кръвоносните съдове (вазодилатация), повишено кръвно налягане (хипертония)
- хрема, кашлица, дрезгав глас поради инфекция на горните дихателни пътища, синусит, засилена кашлица, задух (диспнея)
- диария, запек, гадене, повръщане, коремна болка
- увеличение на нивата на чернодробните ензими (установено при кръвни тестове)
- кожни нарушения, обрив
- мускулна скованост (хипертонус), болезнени мускули (миалгия), мускулна слабост (миастения), болка в гърба, болка в крайниците като например в пръстите на ръцете и на краката

- задръжка на урина (ретенция на урина), белтък в урината (установено при изследване на урина), често уриниране, невъзможност за задържане на урина (изпускане на урина), чести позиви за уриниране
- болезнено месечно кървене (дисменорея), менструални нарушения, обилен кръвоизлив от матката (метрорагия), особено между менструациите, импотентност
- реакция на мястото на инжектиране (вкл. зачервяване, подуване, побледняване, възпаление, болка, алергична реакция, вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”), нарушаване на целостта на кожата и тъканна увреда (некроза) (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”)
- грипоподобни симптоми, температура, болка, болка в гърдния кош, задържане на течност в ръка, крак или лице (периферни отоци), недостиг/загуба на сила (астения), втрисане, потене, общо усещане за неразположение

В допълнение, по време на постмаркетинговия период са установени следните нежелани реакции.

Списък 2: Нежелани реакции, съобщени при маркетингане на продукт (честотите - където са известни - са въз основа на данни от клиничните изпитвания):

► **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- болки в ставите (артралгия).

► **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):**

- намаляване на броя на червените клетки в кръвта (анемия),
- щитовидната жлеза не работи правилно (произвежда твърде малко хормон) (хипотиреоидизъм),
- повишаване или понижаване на телното,
- обърканост,
- необичайно бърз сърдечен ритъм (тахикардия),
- възможно е да се повиши червено-жълтия пигмент (билирубин), който се произвежда от черния дроб (това ще се установи с кръвни изследвания),
- подути и обикновено сърбящи участъци на кожата или лигавиците (уртикария),
- сърбеж (пруритус),
- косопад (алопеция),
- менструални нарушения (менорагия).

► **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):**

- броят на тромбоцитите (които помагат на кръвта да се съсирва) може да спадне (тромбоцитопения),
- определени видове мазнини в кръвта (триглицериди) може да се повишат (ще се установи с кръвни изследвания), вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”,
- суицидни опити,
- промени в настроението,
- гърч,
- специфичен чернодробен ензим (гама ГТ), който се произвежда от черния дроб може да се повиши (това ще се установи с чернодробните изследвания),
- възпаление на черния дроб (хепатит),
- промяна на цвета на кожата.

► **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):**

- сериозни алергични (анафилактични) реакции,
- щитовидната жлеза не работи правилно (тиреоидни нарушения), произвежда се повече хормон (хипертиреоидизъм),
- възпаление на панкреаса (панкреатит), вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”,
- кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.

Нежелани реакции, получени само по време на постмаркетинговия период:

- бъбречни проблеми, включително фиброза (гломерулосклероза), които могат да понижат бъбречната функция (нечести),
- сериозна загуба на апетит, водеща до загуба на тегло (анорексия) (редки),
- заболяване на сърдечния мускул (кардиомиопатия) (редки),
- внезапен задух (bronхоспазъм) (редки),
- нарушена чернодробна функция (чернодробно увреждане [включително хепатит], чернодробна недостатъчност) (редки),
- проблеми с малките кръвоносни съдове (капиляри), могат да се появят при употребата на лекарства подобни на Extavia (синдром на системен капилярен излив) (с неизвестна честота).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Extavia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Използвайте разтвора веднага след приготвянето му. Ако това обаче е невъзможно, разтворът ще остане годен за употреба до 3 часа, ако се съхранява в хладилник при температура 2°C - 8°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че съдържа частици или ако е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Extavia

- **Активното вещество** е интерферон бета-1b, Всеки флакон съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b. След разтвяряне, всеки милилитър съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.
- **Другите съставки са**
 - в праха: манитол и човешки албумин
 - в разтворителя: натриев хлорид, вода за инжекция.

Как изглежда Extavia и какво съдържа опаковката

Extavia е прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял до почти бял на цвят.

Прахът Extavia се предлага във флакон от 3 ml,

Разтворителят е бистър/безцветен разтвор.

Разтворителят за Extavia се предлага в 2,25 ml предварително напълнени спринцовки и съдържа 1,2 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% т./об.).

Extavia се предлага в опаковки:

- 5 флакона интерферон бета-1b и 5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител.
- 14 флакона интерферон бета-1b и 14 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител.
- 15 флакона интерферон бета-1b и 15 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител.
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 42 (3x14) флакона интерферон бета-1b и 42 (3x14) предварително напълнени спринцовки с разтворител.
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща 45 (3x15) флакона интерферон бета-1b и 45 (3x15) предварително напълнени спринцовки с разтворител.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Приложение: ПРОЦЕДУРА ЗА САМОСТОЯТЕЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ

Настоящите инструкции и картинки обясняват, как да пригответе Extavia инжекционен разтвор и как сами да си го инжектирате. Моля, внимателно прочетете целите инструкции и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви помогнат да научите процедурата за самостоятелно инжектиране. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекция, докато не сте сигурни, че знаете как да пригответе инжекционния разтвор и как сами да си го инжектирате.

ЧАСТ I: ИНСТРУКЦИИ СЪПКА ПО СЪПКА

Инструкциите включват следните основни стъпки:

- A) Общи съвети**
- B) Подготовка за инжектиране**
- B) Приготвяне и изтегляне на инжекционния разтвор – стъпка по стъпка**
- Г) Инжектиране – ръчно (инжектирането с помощта на ExtaviPro 30G автоинжектор е обяснено в инструкциите за употреба, които се предоставят с автоинжектора)**

A) Общи съвети

- **За добро начало!**

Сами ще установите, че след няколко седмици лечението ще се превърне в естествена част от ежедневието Ви. Следните моменти ще Ви бъдат от полза в началото:

- Определете постоянно място за съхранение, което да е удобно и да е недостъпно за деца, така че винаги лесно да можете да намерите Вашия Extavia и останалите принадлежности.
За подробности относно условията на съхранение вижте точка 5 от листовката “Съхранение на Extavia”
- Старайте се да си поставяте инжекциите по едно и също време на деня. Това ще Ви улесни да не забравяте и да планирате интервал от време, в който да не Ви безпокоят.
За допълнителни подробности относно това как да използвате Extavia вижте точка 3 от листовката “Как да използвате Extavia”.
- Пригответе дозата само когато сте готови за инжектиране. Трябва да приложите Extavia веднага след смесването му (ако не приложите лекарството веднага, вижте точка 5 “Как да съхранявате Extavia”).

• Важни съвети

- Бъдете последователни – прилагайте лекарството, както е описано в точка 3 от листовката “Как да използвате Extavia”. Винаги проверявайте по два пъти дозата.
- Съхранявайте спринцовките и контейнера за отпадъци на място, недостъпно за деца, по възможност заключени.
- Никога не използвайте спринцовките или иглите повторно.
- Винаги работете стерилно (асептично), както е описано тук.
- Винаги изхвърляйте използваните спринцовки само в съответния контейнер за отпадъци.

Б) Подготовка за инжектиране

• Избор на място за инжектиране

Още преди да пригответе инжекцията изберете мястото на инжектиране. Лекарството трябва да се инжектира в мастния слой, разположен между кожата и мускулите (т.е. подкожно на около 8 mm до 12 mm под повърхността на кожата). Най-подходящите места за поставяне на инжекции са там, където кожата е отпусната и мека и далеч от стави, нерви и кости, напр. на корема, мишницата, ханша или бедрата.

Важно: Не прилагайте в области, където напипвате уплътнения, натъртвания, плътни възли, болка или кожата е с променен цвят, наранена, олющена или увредена. Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра за тези или други необичайни състояния, които установите.

Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка следваща инжекция. Ако има места, до които достигате трудно, може да помолите член на семейството Ви или приятел да Ви помогне за тези инжекции. Следвайте описаната в края на приложението последователност (виж Част II “Промяна на местата за инжектиране”) и ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция след 8 инжекции (16 дни). Това ще даде възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

Моля, обърнете внимание на схемата за смяна на мястото на инжектиране в края на това приложение, за да научите как да избирате мястото на инжектиране. Приложена е и примерна карта за отбелязване на приложените инжекции (виж Приложение Част III). Целта им е да Ви подсказват как можете да си водите отчет за местата и датите на инжектиране.

• Лекарство

Ще Ви бъде необходимо лекарството:

- 1 флакон Extavia (прах за инжекционен разтвор)
- 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за Extavia (разтвор на натриев хлорид)

За да разтворите и инжектирате Вашето лекарство, ще Ви е необходим комплект за приложение ExtaviPro 30G (предоставен отделно от лекарството), съдържащ изброените по-долу компоненти и указания как да ги използвате:

- Адаптори за флакона, които да се използват при разтваряне на лекарството
- Игли 30G за инжектиране на лекарството
- Тампони, напоени със спирт

Ще Ви е необходим също контейнер за отпадъци за спринцовките и иглите.

Иглите 30G, които се предлагат с Комплекта за приложение на лекарството могат да се използват при ръчно инжектиране **ИЛИ** с ExtaviPro 30G автоинжектор.

Използвайте подходящ дезинфектант за почистване на кожата, препоръчан от Вашия фармацевт.

В) Приготвяне и изтегляне на инжекционния разтвор – стъпка по стъпка



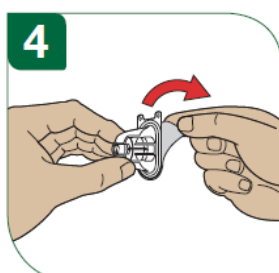
1 - Преди началото измийте добре ръцете си с вода и сапун.



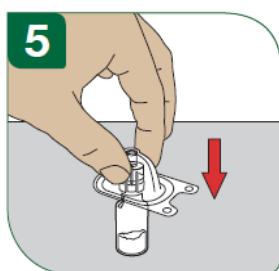
2 - Отстранете капачето от флакона Extavia. Най-добре е да използвате палеца, тъй като ноктите Ви могат да се счупят. Поставете флакона на масата.



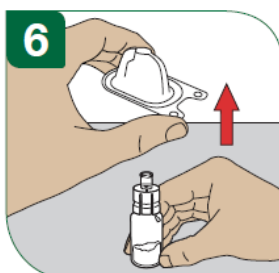
3 - Почистете горната част на флакона с тампон, напоен със спирт, като движите тампона само в една посока. Оставете тампона върху капачето на флакона.



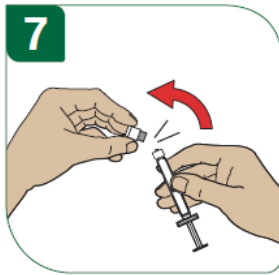
4 - Обелете гърба и отстранете покриващата част от комплекта на адаптора за флакон.
Не изваждайте адаптора за флакон от опаковката му.



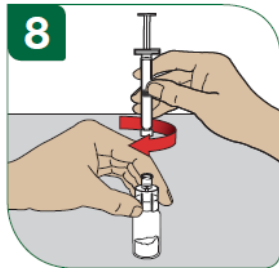
5 - Махнете тампона от капачето на флакона. Използвайте опаковката докато работите с адаптора за флакон. Прикрепете го към флакона като го натиснете надолу докато адаптора за флакон премине и се заключи около върха на флакона.



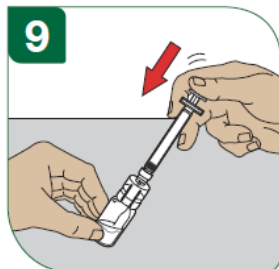
6 - Държейки ъглите на опаковката по безопасен начин, отстранете и изхвърлете опаковката, **уверявайки се, че адапторът остава върху флакона.**



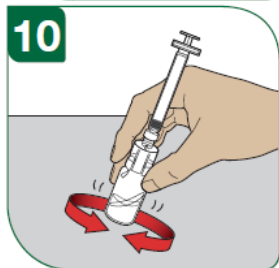
7 - Извадете предварително напълнената спринцовка от опаковката ѝ. Отчупете и изхвърлете върха на спринцовката.
Внимание: Внимавайте да не докосвате незащитеното връхче на спринцовката. Не натискайте буталото.



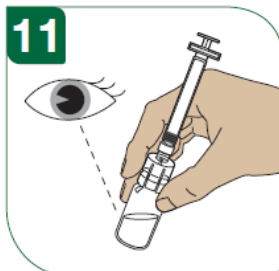
8 - Като държите флакона и адаптора по безопасен начин, завийте спринцовката изцяло в адаптора за флакона. По този начин спринцовката и флакона се свързват.



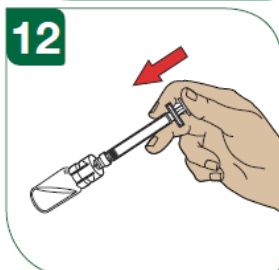
9 - Дръжте свързаните спринцовка и флакон под лек ъгъл. Натиснете бавно буталото, така че течността да се стича по вътрешната страна на стъклото.
Прехвърлете **цялото** количество разтворител във флакона.
Забележка: Не разклащайте флакона, тъй като това може да предизвика разпенване.



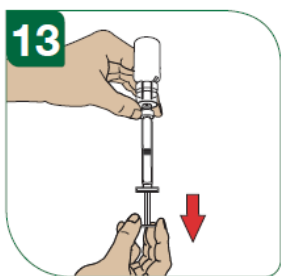
10 - Дръжте флакона между палеца и останалите пръсти. Завъртете свързаните спринцовка и флакон внимателно, докато прахът се разтвори напълно.
Забележка: Не разклащайте флакона.



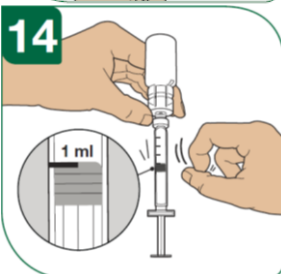
11 - Огледайте разтвора внимателно. Той трябва да е бистър и да не съдържа частици.
Забележка: Ако разтворът е с променен цвят или в него плуват частици, изхвърлете го и започнете отначало с нови спринцовка и флакон от Вашия комплект.
Ако се образува много пяна, което става, ако флаконът се разклаща или върти прекалено интензивно, оставете флакона неподвижен до спадането на пяната.



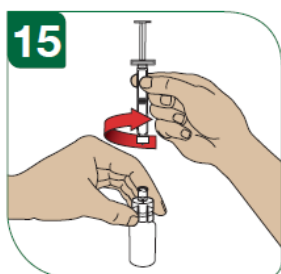
12 - Уверете се, че буталото е натиснато докрай преди да преминете към следващите стъпки, тъй като е възможно да се е преместило.



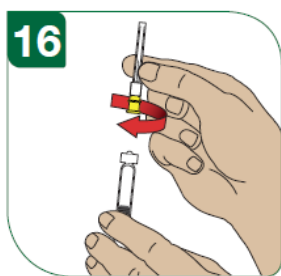
13 - Завъртете свързаните спринцовка и флакон надолу, така че флаконът да е отгоре. Бавно изтеглете буталото, за да изтеглите целия разтвор в спринцовката.



14 - Отстранете всички излишни въздушни мехурчета чрез леко почукване по спринцовката. Натиснете буталото до делението за **1,0 ml** (или до предписания Ви от лекаря обем). **Забележка:** Може да се наложи да върнете буталото обратно, след което още няколко пъти да се уверите, че излишните мехурчета са отстранени и има 1 ml разтвор в спринцовката.



15 - Отвъртете спринцовката, като оставите адаптора върху флакона. Изхвърлете флакона и останалото неизползвано количество в контейнера за отпадъци.



16 - Извадете иглата от опаковката и я закрепете здраво върху върха на спринцовката.



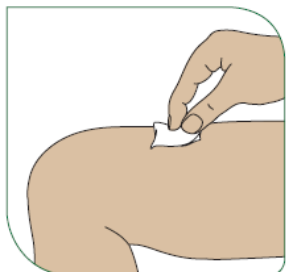
17 - Оставете капачето на иглата. Вече сте готови да се самоинжектирате като използвате ExtaviPro 30G автоинжектор за прилагане на Extavia.

Съхранение след разтваряне

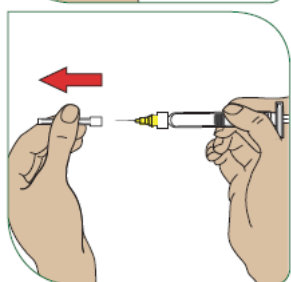
Ако поради някаква причина не можете да инжектирате Extavia веднага, може да поставите разтворения разтвор в хладилник до 3 часа преди да го използвате. Не замразявайте разтвора и не чакайте повече от 3 часа, за да го инжектирате. **Ако минат повече от 3 часа, изхвърлете лекарството и пригответе нова инжекция.** Когато тръгнете да използвате разтвора го затоплете като държите спринцовката или флакона в ръце преди инжектиране, за да избегнете поява на болка.

Г) Инжектиране – ръчно (инжектирането с помощта на ExtaviPro 30G автоинжектор е описано в инструкциите за употреба, които се предоставят с автоинжектора)

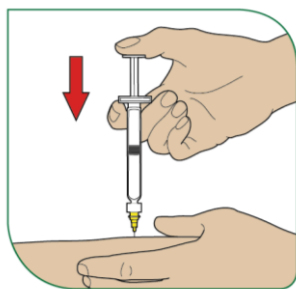
1 - Изберете място за инжектирането (отнесете се към точка “Избор на инжекционно място” и диаграмите в края на тази листовка) и я отбележете във Вашата карта



2 - Използвайте тампон, напоен със спирт, за да почистите кожата на мястото за инжектиране. Оставете кожата да изсъхне. Изхвърлете тампона.



3 - Свалете капачето на иглата чрез изтегляне, а не чрез въртене.



4 – Където е възможно, внимателно захванете кожата около дезинфектираното място за инжектиране (за да може малко да я повдигнете).

5 - Държейки спринцовката като молив или като стреличка, забийте иглата в кожата под ъгъл 90° с бързо, рязко движение.

6 - Инжектирайте лекарството (като натискате буталото бавно и равномерно през цялото време, докато спринцовката се изпразни).

7 - Изхвърлете спринцовката в контейнера за отпадъци.

ЧАСТ II: ПРОМЯНА НА МЕСТАТА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Необходимо е да избирате ново място за всяка инжекция, за да се даде възможност мястото да се възстанови и да се предотврати инфектиране. В първата част на това приложение са дадени съвети за избора на зони. Добре е да знаете къде ще си поставите инжекцията преди да пригответе спринцовката. Схемата, показана в диаграмата по-долу, ще Ви помогне правилно да избирате различни места за инжектиране. Например, поставете си първата инжекция в дясната страна на корема, за втората инжекция изберете лявата му страна, след това за третата инжекция се прехвърлете на дясното бедро и така нататък, докато не използвате всички подходящи места по тялото за поставяне на инжекции. Записвайте си къде и кога сте си поставили инжекция за последен път. Може да правите това като си отбелязвате мястото за поставяне на инжекцията върху приложената карта.

Като следвате тази схема, ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция (например дясната страна на корема), след 8 инжекции (16 дни). Това се нарича ротационен цикъл. На нашата примерна схема всяка област е разделена на 6 отделни места за инжектиране ляво и дясно: горни, средни и долни (така местата за инжектиране стават общо 48). Когато в края на ротационния цикъл отново достигнете до същата област, изберете това място за инжектиране, което е най-отдалечено. Ако някоя област се възпали/разрани, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинската сестра, за да изберете други места за инжектиране.

Ротационна схема:

Съветваме Ви да си записвате датите и местата на инжектиране, за да Ви бъде по-лесно да ги редувате правилно. Можете да използвате следната ротационна схема.

Минете последователно през всеки ротационен цикъл. Всеки цикъл е от 8 инжекции (16 дена), като последователно се минават областите от 1 до 8. Спазвайки тази последователност, ще дадете възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

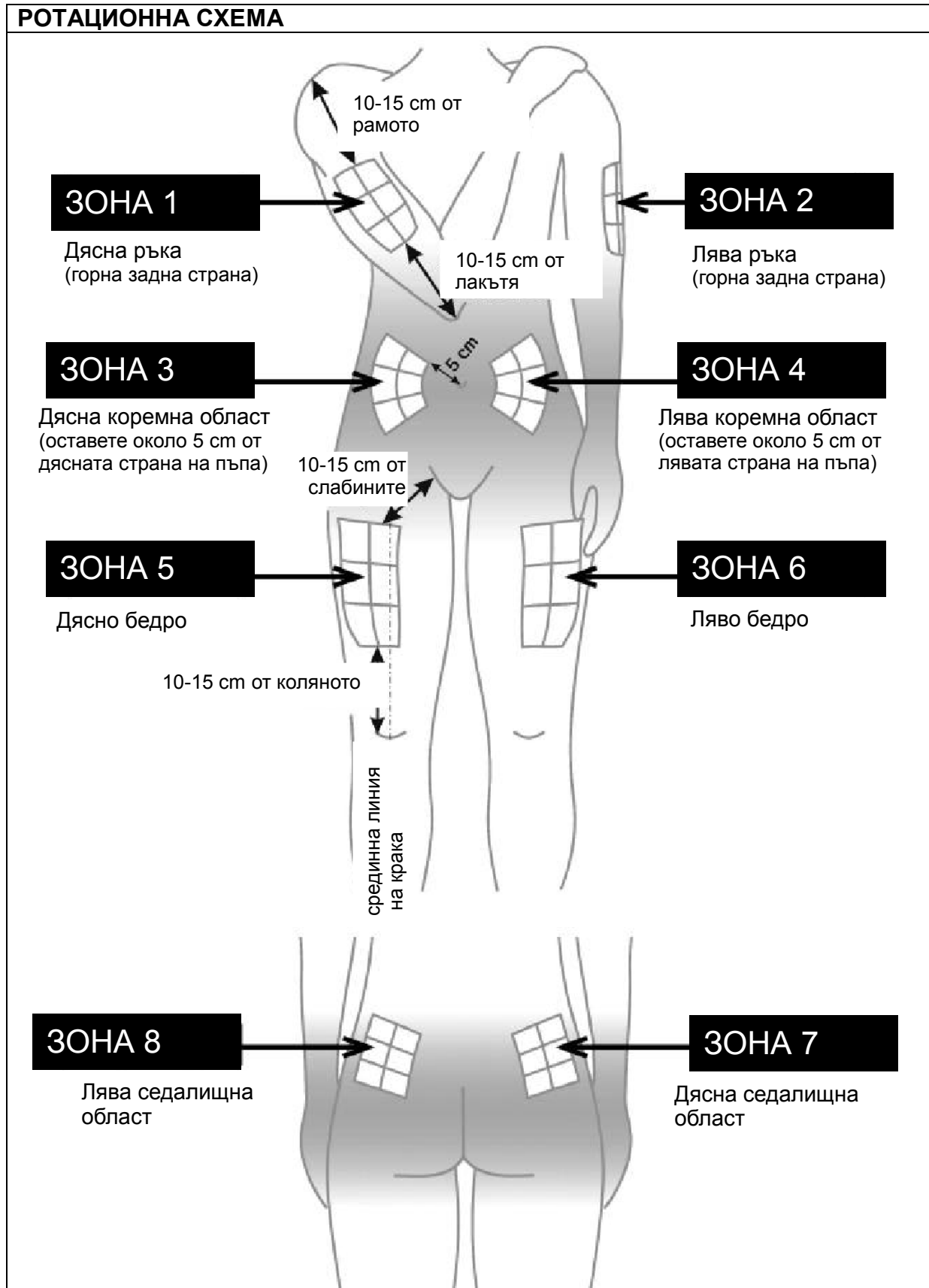
Ротационен цикъл 1:	Горно ляво поле от всяка област
Ротационен цикъл 2:	Долно дясно поле от всяка област
Ротационен цикъл 3:	Средно ляво поле от всяка област
Ротационен цикъл 4:	Горно дясно поле от всяка област
Ротационен цикъл 5:	Долно ляво поле от всяка област
Ротационен цикъл 6:	Средно дясно поле от всяка област

ЧАСТ III: EXTAVIA - Карта за отбелязване на приложените инжекции

Инструкции за записване на местата и датите на инжектиране

- Започнете от първата инжекция (или от последната инжекция, ако не започвате за първи път лечение с Extavia).
- Изберете място за инжектиране. Ако вече използвате Extavia, започнете от област, която не е била използвана при последния ротационен цикъл (т.е. през последните 16 дена).
- След поставяне на инжекцията запишете мястото на поставяне и датата в таблицата в картата (вижте примера: Дневник на лечението).

РОТАЦИОННА СХЕМА



ПРИМЕРНА МЕДИЦИНСКА КАРТА:

Отбелязване на местата и датите на инжектиране

The diagram illustrates the following injection sites and their corresponding data:

- Дясна ръка (Right Arm):**
 - 04/12
 - 20/12
- Лява ръка (Left Arm):**
 - 06/12
- Дясна коремна област (Right Abdominal Area):**
 - 08/12
- Лява коремна област (Left Abdominal Area):**
 - 10/12
- Дясно бедро (Right Thigh):**
 - 12/12
- Ляво бедро (Left Thigh):**
 - 14/12
- Лява седалищна област (Left Gluteal Area):**
 - 18/12
- Дясна седалищна област (Right Gluteal Area):**
 - 16/12

Measurements and instructions shown in the diagram:

- 10-15 cm от рамото (10-15 cm from the shoulder)
- 10-15 cm от лакътя (10-15 cm from the elbow)
- 5 cm (between abdominal sites)
- 10-15 cm от слабините (10-15 cm from the groin)
- 10-15 cm от коляното (10-15 cm from the knee)
- срединна линия на крака (midline of the leg)