

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná stříkačka 0,5 ml obsahuje 30 mikrogramů (6 mil.m.j.) interferonum beta-1a.

Koncentrace je 30 mikrogramů na 0,5 ml.

Podle standardu Světové zdravotnické organizace (WHO) International Standard for Interferon, 30 mikrogramů přípravku AVONEX obsahuje 6 mil.m.j. antivirové aktivity. Aktivita proti ostatním standardům zatím známa není.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVONEX je indikován k léčbě

- dospělých pacientů s diagnózou relabující sclerosis multiplex - roztroušenou sklerózou (RS). V klinických studiích to bylo charakterizováno jako dvě nebo více akutních exacerbací (relapsů) v průběhu předchozích tří let bez známek další progresy mezi relapsy. AVONEX zpomaluje progresi invalidizace a snižuje frekvenci relapsů.
- dospělých pacientů s první demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, která je natolik závažná, že k léčbě je nutné podat intravenózně kortikoidy, jiná možná diagnóza byla vyloučena a bylo u nich stanoveno vysoké riziko rozvoje klinicky nesporné roztroušené sklerózy (viz bod 5.1).

AVONEX se má vysadit u pacientů v případě rozvoje progresivní formy RS.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahajována pod dohledem lékaře, který již má s terapií tohoto onemocnění zkušenosti.

Dávkování

Dospělí pacienti: Doporučená dávka pro léčbu RS s relapsy činí 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku) podaných i.m. jedenkrát týdně (viz bod 6.6). Podání vyšší dávky (60 mikrogramů) týdně nepřineslo další výhody.

Titrace: Ve snaze snížit u pacientů výskyt a závažnost symptomů podobných chřipce (viz část 4.8) je možno provést při zahájení léčby titrací. Pomocí předplněné stříkačky lze podávat na začátku léčby 1/4 dávky jednou týdně, přičemž plná dávka (30 mikrogramů/týden) se dosáhne ve čtvrtém týdnu.

Pro alternativní titrační rozpis lze podat na začátku léčby přibližně ½ dávky přípravku AVONEX jednou týdně a potom zvýšit na plnou dávku. Aby se získala přiměřená účinnost, dávka by po úvodní periodě měla dosáhnout a udržovat se na 30 mikrogramech jednou týdně.

Titrační souprava AVOSTARTCLIP je navržena pouze pro používání s předplněnou stříkačkou. Může být použita na dosažení ¼ nebo ½ dávek. Každá souprava AVOSTARTCLIP je určena na jedno použití a po něm musí být zlikvidována i se zbytkem přípravku AVONEX ve stříkačce.

Před aplikací injekce a po dobu dalších 24 hodin poté se doporučuje podávat antipyretická analgetika, aby se tak snížily chřipkové (flu-like) příznaky vznikající v souvislosti s podáváním přípravku AVONEX. Tyto symptomy se obvykle objevují v průběhu prvních měsíců léčby.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku AVONEX u dětí a dospívajících ve věku od 10 let do 18 let nebyly dosud zcela stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku AVONEX u dětí ve věku do 10 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti: Klinické studie nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby se zjistilo, zdali reagují odlišně než mladší pacienti.

Vzhledem k charakteru clearance léčivé látky však neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

Způsob podání

Místo aplikace intramuskulární injekce je třeba každý týden měnit (viz bod 5.3).

Lékaři mohou předepisovat jehlu 25G o délce 25 mm těm pacientům, pro které je tato jehla vhodná k podávání intramuskulárních injekcí.

Zatím není známo, jak dlouho by měla léčba trvat. Léčení pacienti by proto měli být po dvou letech léčby pečlivě zhodnoceni a o další léčbě musí na individuálním základě rozhodnout ošetřující lékař. Pokud se u nemocného vyvine chronická progresivní roztroušená skleróza, je nutno léčbu přerušit.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti s anamnézou přecitlivělosti na přirozený nebo rekombinantní interferon beta, lidský albumin nebo na kteroukoliv jinou pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se stávající těžkou depresí a/nebo sebevražednými myšlenkami (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Přípravek AVONEX by měl být podáván s opatrností pacientům s dřívějšími nebo stávajícími depresivními poruchami, zejména těm, u kterých se objevily sebevražedné myšlenky (viz bod 4.3). Je známo, že se deprese a suicidální myšlenky vyskytují ve zvýšené míře u pacientů s roztroušenou sklerózou a v souvislosti s používáním interferonu. Pacienti musí být poučeni, že v případě jakékoliv známky deprese nebo sebevražedných myšlenek mají neprodleně informovat svého ošetřujícího lékaře.

Tito pacienti pak musí být v průběhu léčby pečlivě sledováni a odpovídajícím způsobem léčeni. Je třeba též zvážit i přerušení léčby přípravkem AVONEX (viz rovněž body 4.3 a 4.8).

Přípravek AVONEX je zapotřebí podávat s opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze, těm, kteří jsou léčeni antiepileptiky, zejména pokud není jejich epilepsie pod adekvátní kontrolou antiepileptiky (viz body 4.5 a 4.8).

S opatrností a za pečlivého monitorování stavu pacienta je nutno podávat AVONEX nemocným se závažným renálním a jaterním selháním a nemocným se závažnou myelosupresí.

Trombotická mikroangiopatie (TMA): V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Avonex.

Nefrotický syndrom: Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Avonex.

Postižení jater včetně zvýšených sérových jaterních enzymů, autoimunitní hepatitidy, hepatitidy a jaterního selhání bylo zaznamenáno v souvislosti s podáváním interferonu beta při postmarketingovém sledování (viz bod 4.8). V některých případech se tyto reakce projeví při současném podávání jiných léčivých přípravků, kde je souvislost s jaterním postižením. Možnost současného vlivu více léčivých přípravků nebo jiných hepatotoxických látek (například alkoholu) nebyl stanoven. Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky jaterního postižení a je nutná opatrnost při současném podávání interferonů s jinými léčivými přípravky, kde je možnost postižení jaterní funkce.

Nemocní se srdečním onemocněním, jako je angina pectoris, chronické srdeční selhání nebo arytmie, musejí být při léčbě přípravkem AVONEX pečlivě sledováni z hlediska možného zhoršení uvedených klinických stavů. Chřipkové (flu-like) symptomy, spojené s léčbou, mohou u pacientů se skrytým srdečním onemocněním vést ke zhoršení jejich stavu.

S podáváním interferonů jsou spojeny změny hodnot některých laboratorních vyšetření. Vzhledem k tomu se při léčbě přípravkem AVONEX doporučuje provádět vedle obvyklých vyšetření vyžadovaných u pacientů se sclerosis multiplex také celkový a diferenciální bílý krevní obraz, vyšetření počtu krevních destiček a biochemické vyšetření krve, včetně jaterních

testů. U pacientů s myelosupresí je vhodné častěji vyšetřovat celkový a diferenciální bílý krevní obraz a počet krevních destiček.

Pacienti mohou tvořit protilátky proti přípravku AVONEX. Protilátky u některých pacientů mohou redukovat aktivitu interferonu beta-1a *in vitro* (neutralizující protilátky). Neutralizující protilátky mohou způsobit *in vivo* redukcii biologických účinků přípravku AVONEX s potenciální redukcí klinické účinnosti. Bylo zjištěno, že vrcholu incidence tvorby neutralizujících protilátek je dosaženo po 12 měsících léčby. Údaje od pacientů léčených po dobu tří let přípravkem AVONEX naznačují, že přibližně 5 až 8 % z nich vyvinulo neutralizující protilátky.

Použití různých testů ke stanovení sérových protilátek proti interferonům limituje možnost porovnání antigenicity mezi různými přípravky.

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy nekrózy v místě injekce (viz bod 4.8).

Aby se minimalizovalo riziko reakcí v místě injekce, je třeba pacienty poučit, aby používali aseptickou injekční techniku a při každé dávce střídali místa vpichu.

Postup podávání injekcí pacientem samotným je nutné pravidelně kontrolovat, zejména pokud se vyskytly reakce v místě vpichu. Pokud se u pacienta objeví jakékoli porušení kůže, které může být doprovázeno otokem nebo vytékáním tekutiny z místa vpichu injekce, je třeba pacientovi doporučit, aby se poradil se svým lékařem. Rozhodnutí o tom, zda přerušit léčbu po výskytu nekrózy v jednom místě, závisí na rozsahu nekrózy. U pacientů, kteří pokračují v léčbě přípravkem AVONEX poté, co u nich došlo k nekróze v místě vpichu, se vyvarujte podávání přípravku AVONEX do postižené oblasti, dokud se zcela nezhojí. Pokud se objeví vícečetné léze, změňte místo podání injekce nebo přerušete léčbu, dokud nedojde ke zhojení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí u člověka.

Interakce přípravku AVONEX s kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky sledovány. Z provedených klinických studií vyplývá, že pacientům s RS lze při relapsech podávat přípravek AVONEX spolu s kortikosteroidy nebo ACTH.

Je známo, že interferony redukují u zvířat i u člověka aktivitu jaterních enzymů závisících na cytochromu P450. Účinek vysokých dávek přípravku AVONEX na metabolismus závislý na P450 byl studován u opic a nebyly pozorovány žádné změny metabolické kapacity jater. Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání přípravku AVONEX v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450 jako např. s některými skupinami antiepileptik a antidepresiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Avonex v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými / fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Avonex lze v období kojení podávat.

Fertilita

Studie fertility a vývojové studie u makaků rhesus byly provedeny s podobnou formou interferonu beta-1a. Ve velmi vysokých dávkách byly pozorovány anovulační a abortivní účinky u testovaných zvířat (viz bod 5.3).

Údaje o účincích interferonu beta-1a na fertilitu mužů nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků přípravku AVONEX na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly prováděny. Nežádoucí účinky související s centrálním nervovým systémem mohou u náchylných pacientů mírně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejvyšší incidenci mezi nežádoucími účinky spojenými s terapií přípravkem AVONEX mají tzv. chřipkové (flu-like) symptomy. Mezi jejich nejčastější příznaky patří bolest svalů, horečka, pocity mrazení, pocení, astenie, bolest hlavy a nauzea. Titrace přípravku AVONEX při zahájení léčby prokázala snížení závažnosti a frekvence výskytu příznaků podobných chřipce. Tyto příznaky bývají nejvýraznější při zahájení léčby a jejich frekvence s pokračující terapií klesá.

Po aplikaci se mohou projevit přechodné neurologické symptomy podobné exacerbaci RS. Kdykoli během léčby mohou vzniknout přechodné epizody hypertonie a/nebo těžké svalové ochablosti znemožňující pohyby ovládané vůlí. Tyto epizody mají omezené trvání, vyskytují se v časové souvislosti s podáním injekcí a mohou se objevit i během následných podání. V některých případech jsou tyto symptomy spojeny s chřipkovými příznaky (flu-like symptomy).

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny v pacientorocích podle následujících kategorií:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientoroků);
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientoroků);
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$ pacientoroků);
Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ pacientoroků);
Velmi vzácné ($< 1/10000$ pacientoroků);
Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Pacient-čas je součtem jednotlivých časových jednotek, kdy pacient ve studii byl vystaven přípravku AVONEX předtím, než se projevil nežádoucí účinek. Například 100 osoboroků znamená projev u 100 pacientů, kteří byli léčeni v průběhu jednoho roku nebo 200 pacientů, kteří byli léčeni půl roku.

Nežádoucí účinky zjištěné ve studiích (klinických a observačních s dobou následného sledování od dvou do šesti let) a další nežádoucí účinky zjištěné na základě spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh s neznámou frekvencí jsou uvedeny v následující tabulce.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Vyšetření <i>časté</i> <i>méně časté</i> <i>není známo</i>	snížený počet lymfocytů, snížený počet bílých krvinek, snížený počet neutrofilů, snížený hematokrit, zvýšený draslík v krvi, zvýšený močovinový dusík v krvi snížený počet trombocytů snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost abnormální hodnoty jaterních testů
Srdeční poruchy <i>není známo</i>	kardiomyopatie, městnavé srdeční selhání (viz bod 4.4), palpitace, arytmie, tachykardie
Poruchy krve a lymfatického systému <i>není známo</i> <i>vzácné</i>	pancytopenie, trombocytopenie trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu.*
Poruchy nervového systému <i>velmi časté</i> <i>časté</i> <i>není známo</i>	bolest hlavy ² svalová spasticita, hypestezie neurologické symptomy, synkopa ³ , hypertonie, závrať, parestezie, záchvaty, migréna
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>časté</i> <i>vzácné</i> <i>není známo</i>	rinorea dušnost plicní arteriální hypertenze [†]
Gastrointestinální poruchy <i>časté</i>	zvracení, průjem, nauzea ²

Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>časté</i>	vyrážka, zvýšené pocení, kontuze
<i>méně časté</i>	alopecie
<i>není známo</i>	angioneurotický edém, pruritus, vezikulární exantém, kopřivka, zhoršení psoriázy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>časté</i>	svalová křeč, bolest šíje, myalgie ² , artralgie, bolest v končetině, bolest zad, svalová ztuhlost, muskuloskeletální ztuhlost
<i>není známo</i>	systémový lupus erythematosus, svalová slabost, artritida
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>vzácné</i>	nefrotický syndrom, glomeruloskleróza (viz bod 4.4. „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)
Endokrinní poruchy	
<i>není známo</i>	hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>časté</i>	anorexie
Infekce a infestace	
<i>není známo</i>	absces v místě injekce ¹
Cévní poruchy	
<i>časté</i>	zrudnutí
<i>není známo</i>	vazodilatace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>velmi časté</i> <i>časté</i> <i>méně časté</i> <i>není známo</i>	chřipce se podobající symptomy, pyrexie ² , zimnice ² , pocení ² bolest v místě injekce, erytém v místě injekce, zhmožděnina v místě injekce, astenie ² , bolest, únava ² , nevolnost, noční pocení pálení v místě injekce reakce v místě injekce, zanícení v místě injekce celulitida ¹ v místě injekce, nekróza v místě injekce, krvácení v místě injekce, bolest na hrudi
Poruchy imunitního systému <i>není známo</i>	anafylaktická reakce, anafylaktický šok, reakce přecitlivělosti, (angioedém, dyspnoe, urtikarie a vyrážka, svědivá vyrážka)
Poruchy jater a žlučových cest <i>není známo</i>	jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatitida autoimunní hepatitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu <i>méně časté</i>	metroragie, menoragie
Psychiatrické poruchy <i>časté</i> <i>není známo</i>	deprese (viz bod 4.4), nespavost sebevražda, psychóza, úzkostnost, zmatenost, emoční labilita

* Tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta (viz bod 4.4).

† Znění textu pro skupinu přípravků obsahujících interferon, viz dále *Plicní arteriální hypertenze*.

¹Byly hlášeny reakce v místě injekce včetně bolesti – zanícení a ve velmi vzácných případech absces nebo celulitida vyžadující i chirurgické ošetření.

²Frekvence výskytu je vyšší na počátku léčby.

³Po aplikaci injekce přípravku AVONEX může dojít k epizodě synkopy, za normálních okolností to je jediná epizoda, která se objeví na počátku léčby a neobjeví se při následujících aplikacích.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Pediatrická populace

Omezené údaje z literatury, klinických studií a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh naznačují, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících ve věku od 10 let do méně než 18 let, kterým je intramuskulárně podáván přípravek AVONEX v dávce 30 mikrogramů jednou týdně, odpovídá bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Informace o bezpečnosti získané při používání přípravku AVONEX jako aktivního komparátoru v 96týdenní otevřené, randomizované studii u pediatrických pacientů ve věku od 10 let do méně než 18 let s relabující remitující roztroušenou sklerózou (pouze s 10 % celkové populace ve studii ve věku < 13 let) ukazují, že ve skupině s přípravkem AVONEX (n=72) byly následující nežádoucí účinky, které jsou časté u dospělé populace, hlášeny jako velmi časté u pediatrické populace: bolest svalů, bolest v končetině, únava a artralgie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Pokud by k předávkování došlo, je nutno pacienta hospitalizovat, aby mohl být pečlivě sledován a v případě potřeby přiměřeně léčen.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Interferony, ATC kód: L03AB07.

Interferony tvoří rodinu přirozeně vznikajících proteinů, které produkují eukaryotické buňky v reakci na virovou infekci nebo jiné biologické induktory. Interferony jsou cytokiny zprostředkovávající antivirovou, antiproliferativní a imunomodulační aktivitu. Dosud byly rozlišeny tři hlavní formy interferonů: alfa, beta a gama. Interferony alfa a beta jsou klasifikovány jako interferony typu I, interferon gama je označován jako typ II. Tyto interferony mají částečně se překrývající, avšak jasně odlišitelné biologické aktivity. Liší se pravděpodobně i místem své syntézy uvnitř buňky.

Interferon beta je produkován různými typy buněk, včetně fibroblastů a makrofágů. Přirozený interferon beta i AVONEX (interferon beta-1a) jsou glykosylované proteiny, tvořící komplex s jednoduchým sacharidovým podílem vázaným na dusíkový atom. Je známo, že glykosylace mění stabilitu, aktivitu, biodistribuci a poločas vylučování různých účinných látek. Jak mění glykosylace účinky interferonu beta, není zatím plně známo.

Mechanismus účinku

AVONEX uplatňuje své působení prostřednictvím své vazby na specifické receptory na povrchu buněk lidského organismu. Tato vazba iniciuje složitou kaskádu intracelulárních dějů, které pak vedou k expresi celé řady interferonem indukovaných genových produktů a markerů. Patří k nim Mx protein (třída 1 hlavního histokompatibilního systému, MHC), 2'5'-oligoadenylát syntetáza, β_2 -mikroglobulin a neopterin. Hladina některých z uvedených produktů byla měřena v séru a buněčných frakcích krve odebrané pacientům léčeným přípravkem AVONEX. Po intramuskulárním podání jediné dávky přípravku AVONEX zůstaly sérové koncentrace těchto produktů zvýšeny po dobu nejméně čtyř dnů a nejvýše jednoho týdne.

Zda je mechanismus účinku přípravku AVONEX v léčbě RS zprostředkováván týmiž drahami jako biologické účinky popsané výše, není dosud vzhledem k ne zcela poznané patofyziologii roztroušené sklerózy známo.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost lyofilizovaného přípravku AVONEX v léčbě sclerosis multiplex byla demonstrována v placebem kontrolované studii, do níž bylo zahrnuto 301 pacientů (AVONEX, n=158; placebo, n=143) s relabující formou onemocnění charakterizovanou nejméně dvěma exacerbacemi v průběhu předchozích 3 let nebo nejméně jednou exacerbací ročně před začleněním do studie, pokud trvání onemocnění bylo kratší než 3 roky. Pacienti s EDSS 1,0 až 3,5 při vstupu byli zařazeni do klinické studie. Vzhledem k uspořádání studie byli jednotliví pacienti sledováni různě dlouhou dobu. Z pacientů léčených přípravkem AVONEX jich 150 ukončilo jeden rok a 85 dva roky studie. Kumulativní procento pacientů, u nichž došlo na konci druhého roku k progresi invalidizace (podle Kaplan-Meierovy analýzy životních tabulek) činilo 35 % u nemocných, jimž bylo podáváno placebo, a 22 % u těch, kteří byli léčeni přípravkem AVONEX. Progrese invalidizace byla hodnocena jako vzestup na škále EDSS (Expanded Disability Status Scale) o 1 bod, pokud trval minimálně šest měsíců. Bylo též prokázáno roční snížení relapsů o jednu třetinu. Tento klinický efekt byl sledován až po více než jednom roce léčby.

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie srovnávající dávkování u 802 pacientů s recidivující roztroušenou sklerosou (AVONEX 30 mikrogramů n=402, AVONEX 60 mikrogramů n=400) neprokázala statisticky významný rozdíl ani trend v klinických nebo běžných MRI parametrech při dávce 30 mikrogramů a 60 mikrogramů.

Účinek přípravku AVONEX byl také prokázán v randomizované dvojitě zaslepené studii s 383 pacienty s diagnózou RS (AVONEX n= 193, placebo n=190) u těch, kde proběhla první demyelinizační příhoda spojená s nejméně dvěma kompatibilními MRI lézemi. Bylo sledováno snížení rizika vzniku druhé ataky ve skupině léčené přípravkem AVONEX. Byl zaznamenán i účinek na MRI parametry. Předpokládané riziko vývoje další příhody bylo 50 % v průběhu tří let a 39 % v průběhu dvou let ve skupině s placebem a 35 % (tři roky), 21 % (dva roky) ve skupině dostávající AVONEX. V následné analýze měli pacienti s basální MRI s nejméně jednou Gd-enhancující lézí a devíti T2 lézemi dvouleté riziko vzniku druhé příhody 56 % v placebové skupině a 21 % ve skupině léčené přípravkem AVONEX. Přesto i v této vysoce rizikové podskupině je dopad rané léčby přípravkem AVONEX neznámý, protože cílem studie bylo zjištění doby do vzniku další příhody, spíše než sledování dlouhodobého vývoje onemocnění. V současnosti navíc není jasně stanovena definice vysoce rizikového pacienta a je akceptován spíše konzervativní přístup, nejméně devět T2 hyperintenzních lézí na počátečním záznamu a nejméně jedna nová T2 nebo jedna nová Gd-enhancující léze na následujícím záznamu, nejméně tři měsíce po počátečním. V každém případě o léčbě se má uvažovat pouze u těch pacientů, kteří jsou klasifikováni jako vysoce riziková.

Pediatrická populace

Omezený počet údajů o účinnosti/bezpečnosti přípravku AVONEX podávaného intramuskulárně v dávce 15 mikrogramů jednou týdně (n=8) ve srovnání s placebem (n=8) u pacientů sledovaných po dobu 4 let prokázal podobné výsledky, jako u dospělých, přestože se skóre EDSS za sledované 4 roky zvýšilo, což naznačuje progresi choroby. Není dostupné žádné přímé srovnání s dávkami doporučenými v současnosti pro dospělé.

Přípravek AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok byl studován jako aktivní komparátor ve 2 kontrolovaných klinických studiích u pediatrických pacientů ve věku od 10 let do méně než 18 let s relabující remitující roztroušenou sklerózou (viz bod 4.2).

V otevřené, randomizované, aktivně kontrolované studii bylo 150 účastníků náhodně rozděleno v poměru 1:1 na léčbu dimethylfumarátem, podávaným perorálně v dávce 240 mg dvakrát denně, nebo přípravkem AVONEX, podávaným v dávce 30 µg jednou týdně pomocí intramuskulární injekce (i.m.) po dobu 96 týdnů.

V ITT populaci vedla léčba dimethylfumarátem ve srovnání s léčbou přípravkem AVONEX k vyššímu podílu pacientů bez nových nebo nově se zvěšujících T2 hyperintenzních lézí v 96. týdnu v porovnání s výchozím stavem [12,8 % oproti 2,8 %].

Ve dvojité zaslepené, dvojité matoucí, aktivně kontrolované studii bylo 215 účastníků náhodně rozděleno buď k perorálnímu podávání fingolimodu (0,5 mg jednou denně nebo 0,25 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) nebo intramuskulárnímu podávání přípravku AVONEX 30 µg jednou týdně po dobu až 24 měsíců.

Primární cílový parametr, upravená roční frekvence relapsů (ARR) v 96. týdnu, byl významně nižší u pacientů léčených fingolimodem (0,122) ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván přípravek AVONEX (0,675), což znamená relativní snížení ARR o 81,9 % ($p < 0,001$).

Celkově odpovídal bezpečnostní profil u pacientů, kterým byl podáván přípravek AVONEX ve dvou klinických studiích, kvalitativně bezpečnostnímu profilu, který byl dříve pozorován u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil přípravku AVONEX (interferonu beta-1a) byl studován nepřímo pomocí metod umožňujících měřit antivirovou aktivitu interferonu. Tato metoda je limitována tím, že je sice citlivá vůči interferonům obecně, ale postrádá specifitu vůči interferonu beta. Alternativní analytické metody nejsou dostatečně citlivé.

Po intramuskulárním podání přípravku AVONEX dosahuje jeho sérová antivirová aktivita vrcholu za 5 až 15 hodin a poté klesá s poločasem cca 10 hodin. Po standardizaci vzhledem k rychlosti absorpce z místa injekce lze biologickou dostupnost stanovit přibližně na 40 %. Bez zmíněné standardizace je biologická dostupnost vyšší. Intramuskulární podání nelze nahradit podáním subkutánním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita: Žádné údaje o kancerogenitě interferonu beta-1a u zvířat ani u člověka nejsou dostupné.

Chronická toxicita: Ve 26-ti týdenní studii toxicity u makaků rhesus opakované intramuskulární dávky podávané jednou týdně v kombinaci s jiným imunomodulačním přípravkem, monoklonální protilátkou proti CD40 ligandu, se neprojevila žádná imunologická odpověď na interferon beta-1a ani žádné známky toxicity.

Lokální snášenlivost: Intramuskulární podráždění po opakovaném podání do stejného místa aplikace u zvířat nebylo hodnoceno.

Mutagenní účinky: Byly provedeny relevantní, byť omezené testy na mutagenitu. Výsledky byly negativní.

Zhoršení fertility: Studie fertility a vývoje u makaků rhesus byly prováděny s příbuznou formou interferonu beta-1a. Při podávání velmi vysokých dávek byly u pokusných zvířat zjištěny negativní vlivy na ovulaci a zvýšená incidence abortů. Obdobné, na velikosti dávky závislé účinky na reprodukční schopnosti byly pozorovány rovněž u dalších forem alfa- a beta-interferonů.

Nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky nebo vliv na vývoj plodu, je však třeba poznamenat, že dostupné informace, týkající se vlivu interferonu beta-1a na peri- a postnatální vývoj jsou omezené.

Nejsou známy žádné informace o ovlivnění mužské fertility interferonem beta-1a.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová ledová
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 20
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

AVONEX lze uchovávat při pokojové teplotě (mezi 15 °C a 30 °C) po dobu až jednoho týdne.

Uchovávejte v původním obalu (uzavřená plastová vanička), aby byl přípravek chráněn před světlem (viz bod 6.5).

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml předplněná injekční stříkačka vyrobená ze skla (Typ I) s bezpečnostním kloboučkem a pístovým uzávěrem (bromobutyl) obsahující 0,5 ml roztoku.

Velikost balení: Krabice se čtyřmi nebo dvanácti předplněnými injekčními 0,5 ml stříkačkami. Každá stříkačka je uzavřena v plastové vaničce, která obsahuje jednu jehlu k intramuskulárnímu použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek AVONEX se dodává jako připravený injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Po vyjmutí z chladničky je třeba přípravek AVONEX v předplněné stříkačce nechat ohřát na pokojovou teplotu (15 °C – 30 °C) po dobu asi 30 minut.

K zahřátí přípravku AVONEX 30 mikrogramů injekční roztok nepoužívejte vnějších zdrojů tepla, jako je horká voda.

Pokud injekční roztok obsahuje částice, nebo je jiný než čirý a bezbarvý, předplněná stříkačka se nesmí použít. Jehla k intramuskulárnímu podání je přiložena. Léková forma neobsahuje konzervační prostředky. V každé předplněné stříkačce je pouze jedna dávka. Nepoužitou část předplněné stříkačky znehodnoťte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/97/033/003
EU/1/97/033/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. března 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero určené pro jedno použití obsahuje 30 mikrogramů (6 milionů m.j.) interferonum beta-1a v 0,5 ml roztoku.

Koncentrace je 30 mikrogramů na 0,5 ml.

Podle standardu Světové zdravotnické organizace (WHO) International Standard for Interferon, 30 mikrogramů přípravku AVONEX obsahuje 6 mil.m.j. antivirové aktivity. Aktivita proti ostatním standardům zatím známa není.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVONEX je indikován k léčbě

- dospělých pacientů s diagnózou relabující sclerosis multiplex - roztroušenou sklerózou (RS). V klinických studiích to bylo charakterizováno jako dvě nebo více akutních exacerbací (relapsů) v průběhu předchozích tří let bez známek další progresy mezi relapsy. AVONEX zpomaluje progresi invalidizace a snižuje frekvenci relapsů.
- dospělých pacientů s první demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, která je natolik závažná, že k léčbě je nutné podat intravenózně kortikoidy, jiná možná diagnóza byla vyloučena a bylo u nich stanoveno vysoké riziko rozvoje klinicky nesporné roztroušené sklerózy (viz bod 5.1).

AVONEX se má vysadit u pacientů v případě rozvoje progresivní formy RS.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahajována pod dohledem lékaře, který již má s terapií tohoto onemocnění zkušenosti.

Dávkování

Dospělí pacienti: Doporučená dávka pro léčbu RS s relapsy činí 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku) podaných i. m. jedenkrát týdně (viz bod 6.6). Podání vyšší dávky (60 mikrogramů) týdně nepřineslo další výhody.

Titrace: Ve snaze snížit u pacientů výskyt a závažnost symptomů podobných chřipce (viz část 4.8) je možno provést při zahájení léčby titrací. Pomocí předplněné stříkačky lze podávat na začátku léčby 1/4 dávky jednou týdně, přičemž plná dávka (30 mikrogramů/týden) se dosáhne ve čtvrtém týdnu.

Pro alternativní titrační rozpis lze podat na začátku léčby přibližně ½ dávky přípravku AVONEX jednou týdně a potom zvýšit na plnou dávku. Aby se získala přiměřená účinnost, dávka by po úvodní periodě měla dosáhnout a udržovat se na 30 mikrogramech jednou týdně. Po dosažení plné dávky by pacienti měli používat pouze AVONEX PEN.

Před aplikací injekce a po dobu dalších 24 hodin poté se doporučuje podávat antipyretická analgetika, aby se tak snížily chřipkové (flu-like) příznaky vznikající v souvislosti s podáváním přípravku AVONEX. Tyto symptomy se obvykle objevují v průběhu prvních měsíců léčby.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku AVONEX u dětí a dospívajících ve věku od 10 let do 18 let nebyly dosud zcela stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku AVONEX u dětí ve věku do 10 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti: Klinické studie nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby se zjistilo, zdali reagují odlišně než mladší pacienti. Vzhledem k charakteru clearance léčivé látky však neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

Způsob podání

Zatím není známo, jak dlouho by měla léčba trvat. Léčení pacienti by proto měli být po dvou letech léčby pečlivě zhodnoceni a o další léčbě musí na individuálním základě rozhodnout ošetřující lékař. Pokud se u nemocného vyvine chronická progresivní roztroušená skleróza, je nutno léčbu přerušit.

AVONEX PEN je předplněné pero určené pro jedno použití a mělo by být užíváno teprve až po adekvátním zacvičení.

Doporučeným místem vpichu intramuskulární injekce při použití přípravku AVONEX PEN je horní zevní část stehenního svalu. Místo vpichu přípravku AVONEX PEN by se mělo měnit každý týden.

Při aplikaci přípravku AVONEX prostřednictvím AVONEX PEN je třeba se řídit pokyny uvedenými v Příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti s anamnézou přecitlivělosti na přirozený nebo rekombinantní interferon beta, lidský albumin nebo na kteroukoliv jinou pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se stávající těžkou depresí a/nebo sebevražednými myšlenkami (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

AVONEX by měl být podáván s opatrností pacientům s dřívějšími nebo stávajícími depresivními poruchami, zejména těm, u kterých se objevily sebevražedné myšlenky (viz bod 4.3). Je známo, že se deprese a suicidální myšlenky vyskytují ve zvýšené míře u pacientů s roztroušenou sklerózou a v souvislosti s používáním interferonu. Pacienti musí být poučeni, že v případě jakékoliv známky deprese nebo sebevražedných myšlenek mají neprodleně informovat svého ošetřujícího lékaře.

Tito pacienti pak musí být v průběhu léčby pečlivě sledováni a odpovídajícím způsobem léčeni. Je třeba též zvážit i přerušení léčby přípravkem AVONEX (viz rovněž body 4.3 a 4.8).

Přípravek AVONEX je zapotřebí podávat s opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze, těm, kteří jsou léčeni antiepileptiky, zejména pokud není jejich epilepsie pod adekvátní kontrolou antiepileptiky (viz body 4.5 a 4.8).

S opatrností a za pečlivého monitorování stavu pacienta je nutno podávat AVONEX nemocným se závažným renálním a jaterním selháním a nemocným se závažnou myelosupresí.

Trombotická mikroangiopatie (TMA): V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Avonex.

Nefrotický syndrom: Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Avonex.

Postižení jater včetně zvýšených sérových jaterních enzymů, autoimunitní hepatitidy, hepatitidy a jaterního selhání bylo zaznamenáno v souvislosti s podáváním interferonu beta při postmarketingovém sledování (viz bod 4.8). V některých případech se tyto reakce projeví při současném podávání jiných léčivých přípravků, kde je souvislost s jaterním postižením. Možnost současného vlivu více léčivých přípravků nebo jiných hepatotoxických látek (například alkoholu) nebyl stanoven. Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky jaterního postižení a je nutná opatrnost při současném podávání interferonů s jinými léčivými přípravky, kde je možnost postižení jaterní funkce.

Nemocní se srdečním onemocněním, jako je angina pectoris, chronické srdeční selhání nebo arytmie, musejí být při léčbě přípravkem AVONEX pečlivě sledováni z hlediska možného zhoršení uvedených klinických stavů. Chřipkové (flu-like) symptomy, spojené s léčbou, mohou u pacientů se skrytým srdečním onemocněním vést ke zhoršení jejich stavu.

S podáváním interferonů jsou spojeny změny hodnot některých laboratorních vyšetření. Vzhledem k tomu se při léčbě přípravkem AVONEX doporučuje provádět vedle obvyklých vyšetření vyžadovaných u pacientů se sclerosis multiplex také celkový a diferenciální bílý

krevní obraz, vyšetření počtu krevních destiček a biochemické vyšetření krve, včetně jaterních testů. U pacientů s myelosupresí je vhodné častěji vyšetřovat celkový a diferenciální bílý krevní obraz a počet krevních destiček.

Pacienti mohou tvořit protilátky proti přípravku AVONEX. Protilátky u některých pacientů mohou redukovat aktivitu interferonu beta-1a *in vitro* (neutralizující protilátky). Neutralizující protilátky mohou způsobit *in vivo* redukcii biologických účinků přípravku AVONEX s potenciální redukcí klinické účinnosti. Bylo zjištěno, že vrcholu incidence tvorby neutralizujících protilátek je dosaženo po 12 měsících léčby. Údaje od pacientů léčených po dobu tří let přípravkem AVONEX naznačují, že přibližně 5 až 8 % z nich vyvinulo neutralizující protilátky.

Použití různých testů ke stanovení sérových protilátek proti interferonům limituje možnost porovnání antigenicity mezi různými přípravky.

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy nekrózy v místě injekce (viz bod 4.8).

Aby se minimalizovalo riziko reakcí v místě injekce, je třeba pacienty poučit, aby používali aseptickou injekční techniku a při každé dávce střídali místa vpichu.

Postup podávání injekcí pacientem samotným je nutné pravidelně kontrolovat, zejména pokud se vyskytly reakce v místě vpichu. Pokud se u pacienta objeví jakékoli porušení kůže, které může být doprovázeno otokem nebo vytékáním tekutiny z místa vpichu injekce, je třeba pacientovi doporučit, aby se poradil se svým lékařem. Rozhodnutí o tom, zda přerušit léčbu po výskytu nekrózy v jednom místě, závisí na rozsahu nekrózy. U pacientů, kteří pokračují v léčbě přípravkem AVONEX poté, co u nich došlo k nekróze v místě vpichu, se vyvarujte podávání přípravku AVONEX do postižené oblasti, dokud se zcela nezhojí. Pokud se objeví vícečetné léze, změňte místo podání injekce nebo přerušete léčbu, dokud nedojde ke zhojení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí u člověka.

Interakce přípravku AVONEX s kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky sledovány. Z provedených klinických studií vyplývá, že pacientům s RS lze při relapsech podávat přípravek AVONEX spolu s kortikosteroidy nebo ACTH.

Je známo, že interferony redukují u zvířat i u člověka aktivitu jaterních enzymů závisících na cytochromu P450. Účinek vysokých dávek přípravku AVONEX na metabolismus závislý na P450 byl studován u opic a nebyly pozorovány žádné změny metabolické kapacity jater. Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání přípravku AVONEX v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450 jako např. s některými skupinami antiepileptik a antidepresiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Avonex v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými / fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Avonex lze v období kojení podávat.

Fertilita

Studie fertility a vývojové studie u makaků rhesus byly provedeny s podobnou formou interferonu beta-1a. Ve velmi vysokých dávkách byly pozorovány anovulační a abortivní účinky u testovaných zvířat (viz bod 5.3).

Údaje o účincích interferonu beta-1a na fertilitu mužů nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků přípravku AVONEX na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly prováděny. Nežádoucí účinky související s centrálním nervovým systémem mohou u náchylných pacientů mírně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejvyšší incidenci mezi nežádoucími účinky spojenými s terapií přípravkem AVONEX mají tzv. chřipkové (flu-like) symptomy. Mezi jejich nejčastější příznaky patří bolest svalů, horečka, pocity mrazení, pocení, astenie, bolest hlavy a nauzea. Titrace přípravku AVONEX při zahájení léčby prokázala snížení závažnosti a frekvence výskytu příznaků podobných chřipce. Tyto příznaky bývají nejvýraznější při zahájení léčby a jejich frekvence s pokračující terapií klesá.

Po aplikaci se mohou projevit přechodné neurologické symptomy podobné exacerbaci RS. Kdykoli během léčby mohou vzniknout přechodné epizody hypertonie a/nebo těžké svalové ochablosti znemožňující pohyby ovládané vůlí. Tyto epizody mají omezené trvání, vyskytují se v časové souvislosti s podáním injekcí a mohou se objevit i během následných podání. V některých případech jsou tyto symptomy spojeny s chřipkovými příznaky (flu-like symptomy).

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny v pacientorocích podle následujících kategorií:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientoroků);
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientoroků);
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$ pacientoroků);
Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ pacientoroků);
Velmi vzácné ($< 1/10000$ pacientoroků);
Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Pacient-čas je součtem jednotlivých časových jednotek, kdy pacient ve studii byl vystaven přípravku AVONEX předtím, než se projevil nežádoucí účinek. Například 100 osoboroků znamená projev u 100 pacientů, kteří byli léčeni v průběhu jednoho roku nebo 200 pacientů, kteří byli léčeni půl roku.

Nežádoucí účinky zjištěné ve studiích (klinických a observačních s dobou následného sledování od dvou do šesti let) a další nežádoucí účinky zjištěné na základě spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh s neznámou frekvencí jsou uvedeny v následující tabulce.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Vyšetření <i>časté</i> <i>méně časté</i> <i>není známo</i>	snížený počet lymfocytů, snížený počet bílých krvinek, snížený počet neutrofilů, snížený hematokrit, zvýšený draslík v krvi, zvýšený močovinový dusík v krvi snížený počet trombocytů snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost abnormální hodnoty jaterních testů
Srdeční poruchy <i>není známo</i>	kardiomyopatie, městnavé srdeční selhání (viz bod 4.4), palpitace, arytmie, tachykardie
Poruchy krve a lymfatického systému <i>není známo</i> <i>vzácné</i>	pancytopenie, trombocytopenie trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu.*
Poruchy nervového systému <i>velmi časté</i> <i>časté</i> <i>není známo</i>	bolest hlavy ² svalová spasticita, hypestezie neurologické symptomy, synkopa ³ , hypertonie, závrať, parestezie, záchvaty, migréna
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>časté</i> <i>vzácné</i> <i>není známo</i>	rinorea dušnost plicní arteriální hypertenze [†]
Gastrointestinální poruchy <i>časté</i>	zvracení, průjem, nauzea ²

Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>časté</i> <i>méně časté</i> <i>není známo</i>	vyrážka, zvýšené pocení, kontuze alopecie angioneurotický edém, pruritus, vezikulární exantém, kopřivka, zhoršení psoriázy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně <i>časté</i> <i>není známo</i>	svalová křeč, bolest šíje, myalgie ² , artralgie, bolest v končetině, bolest zad, svalová ztuhlost, muskuloskeletální ztuhlost systémový lupus erythematosus, svalová slabost, artritida
Poruchy ledvin a močových cest <i>vzácné</i>	nefrotický syndrom, glomeruloskleróza (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití)
Endokrinní poruchy <i>není známo</i>	hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy <i>časté</i>	anorexie
Infekce a infestace <i>není známo</i>	absces v místě injekce ¹
Cévní poruchy <i>časté</i> <i>není známo</i>	zrudnutí vazodilatace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>velmi časté</i>	chřipce se podobající symptomy, pyrexie ² , zimnice ² , pocení ²
<i>časté</i>	bolest v místě injekce, erytém v místě injekce, zhmožděnina v místě injekce, astenie ² , bolest, únava ² , nevolnost, noční pocení
<i>méně časté</i>	pálení v místě injekce
<i>není známo</i>	reakce v místě injekce, zanícení v místě injekce celulitida ¹ v místě injekce, nekróza v místě injekce, krvácení v místě injekce, bolest na hrudi
Poruchy imunitního systému	
<i>není známo</i>	anafylaktická reakce, anafylaktický šok, reakce přecitlivělosti, (angioedém, dyspnoe, urtikarie a vyrážka, svědivá vyrážka)
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>není známo</i>	jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatitida autoimunní hepatitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>méně časté</i>	metroragie, menoragie
Psychiatrické poruchy	
<i>časté</i>	deprese (viz bod 4.4), nespavost
<i>není známo</i>	sebevražda, psychóza, úzkostnost, zmatenost, emoční labilita

* Tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta (viz bod 4.4).

† Znění textu pro skupinu přípravků obsahujících interferon, viz dále *Plicní arteriální hypertenze*.

¹Byly hlášeny reakce v místě injekce včetně bolesti – zanícení a ve velmi vzácných případech absces nebo celulitida vyžadující i chirurgické ošetření.

²Frekvence výskytu je vyšší na počátku léčby.

³Po aplikaci injekce přípravku AVONEX může dojít k epizodě synkopy, za normálních okolností to je jediná epizoda, která se objeví na počátku léčby a neobjeví se při následujících aplikacích.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Pediatrická populace

Omezené údaje z literatury, klinických studií a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh naznačují, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících ve věku od 10 let do méně než 18 let, kterým je intramuskulárně podáván přípravek AVONEX v dávce 30 mikrogramů jednou týdně, odpovídá bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Informace o bezpečnosti získané při používání přípravku AVONEX jako aktivního komparátoru v 96týdenní otevřené, randomizované studii u pediatrických pacientů ve věku od 10 let do méně než 18 let s relabující remitující roztroušenou sklerózou (pouze s 10 % celkové populace ve studii ve věku < 13 let) ukazují, že ve skupině s přípravkem AVONEX (n=72) byly následující nežádoucí účinky, které jsou časté u dospělé populace, hlášeny jako velmi časté u pediatrické populace: bolest ve svalů, bolest v končetině, únava a artralgie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Pokud by k předávkování došlo, je nutno pacienta hospitalizovat, aby mohl být pečlivě sledován a v případě potřeby přiměřeně léčen.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Interferony, ATC kód: L03AB07.

Interferony tvoří rodinu přirozeně vznikajících proteinů, které produkují eukaryotické buňky v reakci na virovou infekci nebo jiné biologické induktory. Interferony jsou cytokiny zprostředkávající antivirovou, antiproliferativní a imunomodulační aktivitu. Dosud byly rozlišeny tři hlavní formy interferonů: alfa, beta a gama. Interferony alfa a beta jsou klasifikovány jako interferony typu I, interferon gama je označován jako typ II. Tyto interferony mají částečně se překrývající, avšak jasně odlišitelné biologické aktivity. Liší se pravděpodobně i místem své syntézy uvnitř buňky.

Interferon beta je produkován různými typy buněk, včetně fibroblastů a makrofágů. Přirozený interferon beta i AVONEX (interferon beta-1a) jsou glykosylované proteiny, tvořící komplex s jednoduchým sacharidovým podílem vázaným na dusíkový atom. Je známo, že glykosylace mění stabilitu, aktivitu, biodistribuci a poločas vylučování různých účinných látek. Jak mění glykosylace účinky interferonu beta, není zatím plně známo.

Mechanismus účinku

AVONEX uplatňuje své působení prostřednictvím své vazby na specifické receptory na povrchu buněk lidského organismu. Tato vazba iniciuje složitou kaskádu intracelulárních dějů, které pak vedou k expresi celé řady interferonem indukovaných genových produktů a markerů. Patří k nim Mx protein (třída 1 hlavního histokompatibilního systému, MHC), 2'5'-oligoadenylát syntetáza, β_2 -mikroglobulin a neopterin. Hladina některých z uvedených produktů byla měřena v séru a buněčných frakcích krve odebrané pacientům léčeným přípravkem AVONEX. Po intramuskulárním podání jediné dávky přípravku AVONEX zůstaly sérové koncentrace těchto produktů zvýšeny po dobu nejméně čtyř dnů a nejvýše jednoho týdne.

Zda je mechanismus účinku přípravku AVONEX v léčbě RS zprostředkováván týmiž drahami jako biologické účinky popsané výše, není dosud vzhledem k ne zcela poznané patofyziologii roztroušené sklerózy známo.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost lyofilizovaného přípravku AVONEX v léčbě sclerosis multiplex byla demonstrována v placebem kontrolované studii, do níž bylo zahrnuto 301 pacientů (AVONEX, n=158; placebo, n=143) s relabující formou onemocnění charakterizovanou nejméně dvěma exacerbacemi v průběhu předchozích 3 let nebo nejméně jednou exacerbací ročně před začleněním do studie, pokud trvání onemocnění bylo kratší než 3 roky. Pacienti s EDSS 1,0 až 3,5 při vstupu byli zařazeni do klinické studie. Vzhledem k uspořádání studie byli jednotliví pacienti sledováni různě dlouhou dobu. Z pacientů léčených přípravkem AVONEX jich 150 ukončilo jeden rok a 85 dva roky studie. Kumulativní procento pacientů, u nichž došlo na konci druhého roku k progresi invalidizace (podle Kaplan-Meierovy analýzy životních tabulek) činilo 35 % u nemocných, jimž bylo podáváno placebo, a 22 % u těch, kteří byli léčeni přípravkem AVONEX. Progrese invalidizace byla hodnocena jako vzestup na škále EDSS (Expanded Disability Status Scale) o 1 bod, pokud trval minimálně šest měsíců. Bylo též prokázáno roční snížení relapsů o jednu třetinu. Tento klinický efekt byl sledován až po více než jednom roce léčby.

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie srovnávající dávkování u 802 pacientů s recidivující roztroušenou sklerosou (AVONEX 30 mikrogramů n=402, AVONEX 60 mikrogramů n=400) neprokázala statisticky významný rozdíl ani trend v klinických nebo běžných MRI parametrech při dávce 30 mikrogramů a 60 mikrogramů.

Účinek přípravku AVONEX byl také prokázán v randomizované dvojitě zaslepené studii s 383 pacienty s diagnózou RS (AVONEX n= 193, placebo n=190) u těch, kde proběhla první demyelinizační příhoda spojená s nejméně dvěma kompatibilními MRI lézemi. Bylo sledováno snížení rizika vzniku druhé ataky ve skupině léčené přípravkem AVONEX. Byl zaznamenán i účinek na MRI parametry. Předpokládané riziko vývoje další příhody bylo 50 % v průběhu tří let a 39 % v průběhu dvou let ve skupině s placebem a 35 % (tři roky), 21 % (dva roky) ve skupině dostávající AVONEX. V následné analýze měli pacienti s basální MRI s nejméně jednou Gd-enhancující lézí a devíti T2 lézemi dvouleté riziko vzniku druhé příhody 56 % v placebové skupině a 21 % ve skupině léčené přípravkem AVONEX. Přesto i v této vysoce rizikové podskupině je dopad rané léčby přípravkem AVONEX neznámý, protože cílem studie bylo zjištění doby do vzniku další příhody, spíše než sledování dlouhodobého vývoje onemocnění. V současnosti navíc není jasně stanovena definice vysoce rizikového pacienta a je akceptován spíše konzervativní přístup, nejméně devět T2 hyperintenzních lézí na počátečním záznamu a nejméně jedna nová T2 nebo jedna nová Gd-enhancující léze na následujícím záznamu, nejméně tři měsíce po počátečním. V každém případě o léčbě se má uvažovat pouze u těch pacientů, kteří jsou klasifikováni jako vysoce rizikoví.

Pediatrická populace

Omezený počet údajů o účinnosti/bezpečnosti přípravku AVONEX podávaného intramuskulárně v dávce 15 mikrogramů jednou týdně (n=8) ve srovnání s placebem (n=8) u pacientů sledovaných po dobu 4 let prokázal podobné výsledky, jako u dospělých, přestože se skóre EDSS za sledované 4 roky zvýšilo, což naznačuje progresi choroby. Není dostupné žádné přímé srovnání s dávkami doporučenými v současnosti pro dospělé.

Přípravek AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok byl studován jako aktivní komparátor ve 2 kontrolovaných klinických studiích u pediatrických pacientů ve věku od 10 let do méně než 18 let s relabující remitující roztroušenou sklerózou (viz bod 4.2).

V otevřené, randomizované, aktivně kontrolované studii bylo 150 účastníků náhodně rozděleno v poměru 1:1 na léčbu dimethylfumarátem, podávaným perorálně v dávce 240 mg dvakrát denně, nebo přípravkem AVONEX, podávaným v dávce 30 µg jednou týdně pomocí intramuskulární injekce (i.m.) po dobu 96 týdnů.

V ITT populaci vedla léčba dimethylfumarátem ve srovnání s léčbou přípravkem AVONEX k vyššímu podílu pacientů bez nových nebo nově se zvěšujících T2 hyperintenzních lézí v 96. týdnu v porovnání s výchozím stavem [12,8 % oproti 2,8 %].

Ve dvojité zaslepené, dvojité matoucí, aktivně kontrolované studii bylo 215 účastníků náhodně rozděleno buď k perorálnímu podávání fingolimodu (0,5 mg jednou denně nebo 0,25 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) nebo intramuskulárnímu podávání přípravku AVONEX 30 µg jednou týdně po dobu až 24 měsíců.

Primární cílový parametr, upravená roční frekvence relapsů (ARR) v 96. týdnu, byl významně nižší u pacientů léčených fingolimodem (0,122) ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván přípravek AVONEX (0,675), což znamená relativní snížení ARR o 81,9 % ($p < 0,001$).

Celkově odpovídal bezpečnostní profil u pacientů, kterým byl podáván přípravek AVONEX ve dvou klinických studiích, kvalitativně bezpečnostnímu profilu, který byl dříve pozorován u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil přípravku AVONEX (interferonu beta-1a) byl studován nepřímo pomocí metod umožňujících měřit antivirovou aktivitu interferonu. Tato metoda je limitována tím, že je sice citlivá vůči interferonům obecně, ale postrádá specifitu vůči interferonu beta. Alternativní analytické metody nejsou dostatečně citlivé.

Po intramuskulárním podání přípravku AVONEX dosahuje jeho sérová antivirová aktivita vrcholu za 5 až 15 hodin a poté klesá s poločasem cca 10 hodin. Po standardizaci vzhledem k rychlosti absorpce z místa injekce lze biologickou dostupnost stanovit přibližně na 40 %. Bez zmíněné standardizace je biologická dostupnost vyšší. Intramuskulární podání nelze nahradit podáním subkutánním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita: Žádné údaje o kancerogenitě interferonu beta-1a u zvířat ani u člověka nejsou dostupné.

Chronická toxicita: Ve 26-ti týdenní studii toxicity u makaků rhesus opakované intramuskulární dávky podávané jednou týdně v kombinaci s jiným imunomodulačním přípravkem, monoklonální protilátkou proti CD40 ligandu, se neprojevila žádná imunologická odpověď na interferon beta-1a ani žádné známky toxicity.

Lokální snášenlivost: Intramuskulární podráždění po opakovaném podání do stejného místa aplikace u zvířat nebylo hodnoceno.

Mutagenní účinky: Byly provedeny relevantní, byť omezené testy na mutagenitu. Výsledky byly negativní.

Zhoršení fertility: Studie fertility a vývoje u makaků rhesus byly prováděny s příbuznou formou interferonu beta-1a. Při podávání velmi vysokých dávek byly u pokusných zvířat zjištěny negativní vlivy na ovulaci a zvýšená incidence abortů. Obdobné, na velikosti dávky závislé účinky na reprodukční schopnosti byly pozorovány rovněž u dalších forem alfa- a beta-interferonů. Nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky nebo vliv na vývoj plodu, je však třeba

poznámenat, že dostupné informace, týkající se vlivu interferonu beta-1a na peri- a postnatální vývoj jsou omezené.

Nejsou známy žádné informace o ovlivnění mužské fertility interferonem beta-1a.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová ledová
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 20
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

AVONEX PEN obsahuje předplněnou injekční stříkačku přípravku AVONEX a musí být uchováván v chladničce.

Pokud není chladnička k dispozici, může být AVONEX PEN uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (15 °C až 30 °C).

Uchovávejte AVONEX PEN ve vnitřní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem (viz bod 6.5).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Součástí jednorázového pružinového injekčního pera s názvem AVONEX PEN je předplněná injekční stříkačka přípravku AVONEX. Uvnitř pera je 1 ml předplněná injekční stříkačka, vyrobená ze skla (Typ I), s bezpečnostním krytem a pístovým uzávěrem (bromobutyl) obsahující 0,5 ml roztoku.

Velikost balení: Každé předplněné pero AVONEX PEN určené pro jedno použití je uloženo v samostatné krabičce s jednou injekční jehlou a krytem pera. AVONEX PEN je dodáván v baleních obsahujících čtyři nebo dvanáct předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jedno použití: Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je obsažen uvnitř AVONEX PEN.

Po vyjmutí z chladničky je třeba nechat pero AVONEX PEN ohřát na pokojovou teplotu (15 °C – 30 °C) po dobu asi 30 minut.

K zahřátí přípravku AVONEX 30 mikrogramů injekční roztok nepoužívejte vnějších zdrojů tepla, jako je horká voda.

Jedno předplněné pero určené na jedno použití obsahuje jednu dávku přípravku AVONEX. Injekční roztok je viditelný oválným okénkem na předplněném peru AVONEX PEN. Jestliže injekční roztok obsahuje částice nebo je jiný než čirý a bezbarvý, předplněné pero nesmí být použito. Součástí je injekční jehla. Roztok neobsahuje konzervační přísadu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/97/033/005
EU/1/97/033/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. března 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Biogen MA Inc., 5000 Davis Drive, Morrisville, NC 27560, USA.

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Biotek Allé 1, DK-3400 Hillerød, Dánsko.

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU



1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok

Interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje interferonum beta-1a 30 mikrogramů (6 mil.m.j.) v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová ledová, arginin-hydrochlorid, polysorbát 20, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

Balení se čtyřmi předplněnými injekčními stříkačkami s 0,5 ml roztoku.

Balení s dvanácti předplněnými injekčními stříkačkami s 0,5 ml roztoku.

Každá injekční stříkačka je zabalena v uzavřené plastové vaničce, která rovněž obsahuje jednu injekční jehlu k intramuskulárnímu podání.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Avonex může být uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (mezi 15 °C – 30 °C).

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

Uchovávejte v původním obalu (uzavřená plastová vanička), aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/033/003 Balení po 4
EU/1/97/033/004 Balení po 12

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

avonex

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok

Interferonum beta-1a

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Biogen Netherlands B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Uchovávejte v chladničce.

Avonex může být uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (mezi 15 °C – 30 °C).

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

Uchovávejte v původním obalu (uzavřená plastová vanička), aby byl přípravek chráněn před světlem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok

Interferonum beta-1a

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Viz příbalová informace.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL



1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero určené pro jedno použití obsahuje interferonum beta-1a 30 mikrogramů (6 milionů m.j.) v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová ledová, arginin-hydrochlorid, polysorbát 20, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.

4 předplněná pera. Jednotlivé balení obsahuje 1 předplněné pero Avonex Pen, injekční jehlu a kryt pera.

12 předplněných per. Jednotlivé balení obsahuje 1 předplněné pero Avonex Pen, injekční jehlu a kryt pera.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

Avonex Pen může být uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (mezi 15 °C – 30 °C).

Citlivost na světlo. Avonex Pen uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/033/005 Balení po 4
EU/1/97/033/006 Balení po 12

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avonex pen

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNITŘNÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero určené pro jedno použití obsahuje interferonum beta-1a 30 mikrogramů (6 milionů m.j.) v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová ledová, arginin-hydrochlorid, polysorbát 20, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Součást vícenásobného balení. Nesmí být prodáváno samostatně.

Injekční roztok v předplněném peru.

Předplněné pero Avonex Pen, injekční jehla a kryt pera.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

Avonex Pen může být uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (mezi 15 °C – 30 °C).

Citlivost na světlo. Avonex Pen uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avonex pen

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČÍTELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
Štítek na předplněném peru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Interferonum beta-1a

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Viz příbalová informace.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok (interferonum beta-1a) Předplněná injekční stříkačka

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

I když jste používali přípravek Avonex již dříve, některé informace se mohou změnit.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

(Poznámka)

Tato příbalová informace se může čas od času měnit.

Vždy, když dostanete svůj další předpis, zkontrolujte, zda nebyla tato příbalová informace aktualizována.

Jestliže si něčím nejste jist(a), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AVONEX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AVONEX používat
3. Jak se přípravek AVONEX používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AVONEX uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Jak se přípravek AVONEX injekčně podává

1. Co je přípravek AVONEX a k čemu se používá

Co je přípravek AVONEX

Léčivou látkou v přípravku Avonex je bílkovina zvaná *interferonum beta-1a*. Interferony jsou přírodní látky vytvářené ve Vašem těle, které Vás pomáhají chránit před infekcemi a nemocemi. Bílkovina v přípravku Avonex je sestavena z přesně stejných složek jako interferon beta, který se nachází v lidském organismu.

K čemu se přípravek AVONEX používá

Přípravek Avonex se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS). Léčba přípravkem Avonex může pomoci zabránit tomu, aby se Váš stav zhoršoval, ačkoliv RS nevyléčí.

Každý má svoji vlastní skupinu příznaků RS. Mezi ně může patřit:

- pocit ztráty rovnováhy nebo závratě, problémy s chůzí, ztuhlost a svalové stahy, únava, pocit necitlivosti v obličeji, rukou či nohou,
- akutní či chronická bolest, problémy s močením a střevní problémy, sexuální problémy a problémy s viděním,
- obtíže při přemýšlení a soustředění se, deprese.

RS má rovněž tendenci čas od času znovu propuknout: to se nazývá relaps.

(Poznámka)

Přípravek Avonex nejlépe působí, když jej používáte:

- **ve stejnou dobu**
- **jednou týdně**
- **pravidelně**

Nepřestávejte používat přípravek Avonex bez porady se svým lékařem.

Přípravek Avonex může pomoci snížit počet relapsů, které máte, a zpomalit invalidizující účinky RS. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho můžete přípravek Avonex používat nebo kdy používání zastavit.

Jak přípravek AVONEX působí

Roztroušená skleróza je spojena s poškozením nervů (mozku nebo míchy). Při RS obranný systém Vašeho těla působí proti svému vlastnímu myelinu - „izolaci“, která obklopuje nervová vlákna. Když dojde k poškození myelinu, dochází k narušení přenosu zpráv mezi mozkem a ostatními částmi těla. To způsobuje příznaky RS. Zdá se, že přípravek Avonex působí tak, že zastavuje útoky obranného systému Vašeho organismu proti myelinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AVONEX používat

Nepoužívejte přípravek AVONEX:

- **Jestliže jste alergický(á)** na interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **Jestliže trpíte závažnou depresí** nebo přemýšlíte o spáchání sebevraždy.

Jestliže se Vás týká kterýkoliv ze shora uvedených případů, okamžitě to oznamte svému lékaři.

(Poznámka)

Přípravek Avonex a alergické reakce. Protože je přípravek Avonex založen na bílkovinách, je tu malá pravděpodobnost alergické reakce.

Více o depresi. Jestliže trpíte těžkou depresí nebo máte myšlenky na spáchání sebevraždy, nesmíte přípravek Avonex používat.

Jestliže máte depresi, Váš lékař Vám může přesto přípravek Avonex předepsat, ale je důležité, abyste svému lékaři sdělili, že jste měli depresi nebo jakékoliv podobné problémy nepříznivě ovlivňující Vaše nálady.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Avonex se porad'te se svým lékařem, jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a):

- **depresi** nebo problémy nepříznivě ovlivňující Vaše nálady,
- **myšlenky na spáchání sebevraždy,**

Změny Vaší nálady, myšlenky na sebevraždu, pocity neobvyklého smutku, úzkosti či bezcennosti je zapotřebí okamžitě hlásit svému lékaři.

- **epilepsie** nebo jiné záchvatovité poruchy nekontrolované medikací,
- **závažné poruchy funkce ledvin nebo jater,**

- **nízký počet bílých krvinek nebo krevních destiček**, což může způsobit zvýšené riziko infekce, krvácení nebo chudokrevnosti,
- **srdeční problémy**, které mohou způsobit příznaky, jako jsou bolest na hrudi (*angina pectoris*), zvláště po jakékoliv aktivitě, otoky kotníků, dechovou nedostatečnost (*městnavé srdeční selhání*) nebo nepravidelný srdeční rytmus (*arytmie*),
- podráždění v místě injekce, které může vést k poškození kůže a tkání (nekróza v místě injekce). Až budete připraven(a) k podání injekce, pečlivě dodržujte pokyny uvedené v bodě 7 „Jak se přípravek AVONEX injekčně podává“ na konci této příbalové informace. To proto, aby se snížilo riziko reakcí v místě vpichu.

obraťte se na svého lékaře, jestliže budete mít jakékoliv z těchto onemocnění nebo pokud se během používání přípravku Avonex zhorší.

Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Avonex.

Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Oznamte svému lékaři, že používáte přípravek Avonex:

- **jestliže podstupujete vyšetření krve.** Avonex může zkreslit výsledky.

(Poznámka)

Někdy bude nutné připomenout ostatnímu ošetřujícímu personálu, že jste léčeni přípravkem Avonex. Například pokud Vám budou předepsána jiná léčiva nebo podstoupíte krevní vyšetření, přípravek Avonex může nepříznivě ovlivnit jiná léčiva nebo výsledky testu.

Pediatrická populace

Přípravek Avonex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících, protože údaje o používání přípravku Avonex u této populace jsou omezené. Přípravek Avonex se nemá používat u dětí mladších 10 let, protože dosud nebylo stanoveno, zda by u nich fungoval a zda by byl bezpečný.

Další léčivé přípravky a přípravek AVONEX

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště o těch, která se používají k léčbě epilepsie nebo deprese. Přípravek Avonex může nepříznivě ovlivňovat jiná léčiva nebo být jimi nepříznivě ovlivňován. To se týká jakýchkoliv jiných léčiv včetně těch, která jsou dostupná bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Avonex lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud cítíte závrať, neřid'te. Přípravek Avonex u některých lidí vyvolává závrať. Jestliže k tomu u Vás dojde nebo pokud se u Vás vyskytnou jakékoliv jiné nežádoucí účinky, které by mohly ovlivnit Vaši schopnost, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku AVONEX

Tento léčivý přípravek je v zásadě „bez sodíku“. Obsahuje méně než 23 mg (1 mmol) sodíku v jedné týdenní dávce.

3. Jak se přípravek AVONEX používá

Doporučená týdenní dávka

Jedna injekce přípravku Avonex jednou týdně.

Snažte se používat přípravek Avonex v tu samou dobu v ten samý den jednou týdně.

Pokud jste se rozhodli zahájit léčbu přípravkem Avonex, může Vám Váš lékař doporučit titrační soupravu Avostartclip. Avostartclip se připojuje k injekční stříkačce a umožňuje na začátku léčby postupně zvyšovat dávku přípravku Avonex. Pomáhá to potlačit příznaky podobné chřipce, které se vyskytují u některých lidí na začátku léčby přípravkem Avonex. S používáním titrační soupravy Avostartclip Vám pomůže sestra nebo lékař.

(Poznámka)

Zahájení léčby přípravkem Avonex

Pokud s léčbou pomoci přípravku Avonex teprve začínáte, může Vám Váš lékař doporučit, abyste před přechodem na plnou dávku svou dávku postupně zvyšovali a zvykli si tak na účinky přípravku Avonex dříve, než užijete plnou dávku. Můžete dostat k dispozici titrační soupravu Avostartclip. Avostartclipy se připojují k injekční stříkačce a umožňují podání snížené dávky přípravku Avonex na začátku léčby. Každý Avostartclip je určen jen pro jedno použití, poté se musí zlikvidovat i s celým zbývajícím množstvím přípravku Avonex. Podrobné informace o použití si vyžádejte od lékaře.

Podávání injekcí pacientem samotným

Jestliže jste byl(a) vyškolen(a), můžete si přípravek Avonex podávat injekčně sám(sama) bez pomoci lékaře. Pokyny o tom, jak si sám(sama) sobě podat injekci jsou uvedeny na konci této příbalové informace (viz bod 7 *Jak se přípravek AVONEX injekčně podává*).

Jestliže máte obtíže při manipulaci s injekční stříkačkou, požádejte svého lékaře, který Vám bude schopen pomoci.

(Poznámka)

Na konci této příbalové informace je **více podrobností o tom, jak se přípravek Avonex injekčně podává.**

Výměna jehly:

Vaše balení Avonex již obsahuje injekční jehlu. Může se stát, že Vám lékař předepíše kratší a tenčí jehlu v závislosti na Vašem tělesném typu. Požádejte svého lékaře, aby zjistil, zdali je tato pro Vás vhodná.

Jestliže máte problémy při manipulaci s injekční stříkačkou, pohovořte si se svým lékařem o používání držadla na injekční stříkačky. Je to speciálně navržené držadlo, které Vám pomůže s injekčním podáním přípravku Avonex.

Jak dlouho přípravek AVONEX používat

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Avonex používat. Je důležité pokračovat v pravidelném používání přípravku Avonex. Neprovádějte změny v léčbě, pokud Vám to lékař neřekne.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Avonex, než jste měl(a)

Je nutné, abyste si podal(a) pouze jednu injekci přípravku Avonex jednou týdně. Jestliže jste použil(a) více než jednu injekci přípravku Avonex v období tří dnů, **ihned se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka, aby Vám poradili.**

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Avonex

Jestliže jste zapomněl(a) použít svoji obvyklou týdenní dávku, aplikujte si injekci co nejdříve. Pak nechte před opětovným použitím přípravku Avonex uběhnout týden. Pokračujte každý týden v injekcích v tento nový den. Jestliže jste dávali přednost určitému dnu pro používání přípravku Avonex, domluvte se se svým lékařem o úpravě dávek tak, abyste se ke svému přednostnímu dnu vrátili.

Nepoužívejte dvě injekce najednou, abyste nahradil(a) vynechanou injekci.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

(Poznámka)

I když může být seznam možných nežádoucích účinků znepokojující, je možné, že nebudete mít žádný z nich.

Závažné nežádoucí účinky: vyhledejte lékařskou pomoc

Závažné alergické reakce

Pokud se u Vás vyskytne:

- otok obličeje, rtů, nebo jazyka,
- dýchací obtíže,
- kožní vyrážka,

ihned kontaktujte lékaře. Dokud se neporadíte s lékařem, přípravek Avonex nepoužívejte.

Deprese

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoliv příznak deprese:

- pocit neobyčejného smutku, úzkosti či vlastní neschopnosti,

ihned kontaktujte lékaře.

Porucha funkce jater

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících příznaků:

- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (*žloutenka*),
- svědění po celém těle,
- pocit nevolnosti (*nauzea*), zvracení,
- snadný vznik modřin na kůži,

okamžitě kontaktujte lékaře, protože se může jednat o známky případné poruchy funkce jater.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních

(Poznámka)

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních. Toto jsou nežádoucí účinky, které lidé hlásili, když byl přípravek Avonex testován. Údaje jsou založeny na tom, kolik lidí uvedlo, že jimi trpělo. To vám poskytuje představu o tom, jak je pravděpodobné, že podobné nežádoucí účinky se vyskytnou i u vás.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- příznaky podobné chřipce - bolest hlavy, bolest svalů, zimnice nebo horečka: viz *Příznaky podobné chřipce* níže,
- bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- ztráta chuti k jídlu,
- pocit slabosti a únavy,
- obtíže se spánkem,
- deprese,
- zčervenání,
- rýma,
- diarrhoea (*průjem*),
- pocit nevolnosti (nauzea) nebo zvracení,
- necitlivost nebo brnění kůže,
- vyrážka, zhmožděniny na kůži,
- zvýšené pocení, noční pocení,
- bolest svalů, kloubů, rukou, nohou nebo krku,
- svalové křeče, ztuhlost v kloubech a svalech,
- bolest, zhmoždění nebo zarudnutí v místě injekce,
- změny v krevních testech. Mohli byste rovněž zaznamenat příznaky jako únava, opakované infekce, tvorba modřin nebo krvácení neznámého původu.

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- vypadávání vlasů,
- změny menstruačního cyklu,
- pocit pálení v místě injekce.

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- dýchací obtíže,
- problémy s ledvinami zahrnující jizvení, které může snižovat funkci vašich ledvin.
Pokud se u vás vyskytne některý nebo všechny tyto příznaky:
 - ztěžčená moč,
 - únava,
 - otok, zejména v oblasti kotníků a očních víček, a přírůstek tělesné hmotnosti,

okamžitě vyhledejte lékaře, protože se může jednat o známky případné poruchy funkce ledvin.

- krevní sraženiny v malých cévách, které mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Ostatní nežádoucí účinky

(Poznámka)

Tyto účinky byly pozorovány u lidí používajících přípravky Avonex, ale nevíme, jaká je pravděpodobnost jejich výskytu.

Pokud máte závratě, neříd'te dopravní prostředky.

- nedostatečně či nadměrně funkční štítná žláza,
- nervozita či úzkostnost, emoční labilita, iracionální myšlenky či halucinace (vidění či slyšení věcí, které nejsou skutečné), zmatenost či sebevražda,
- necitlivost, závrat', záchvaty nebo křeče a migrény,
- vnímání vlastního srdečního tepu (*bušení srdce*), rychlý či nepravidelný srdeční tep nebo srdeční potíže, které by měly následující příznaky: snížená schopnost vykonávat fyzickou aktivitu, neschopnost ležet rovně na lůžku, dechová nedostatečnost nebo otoky kotníků,
- poruchy funkce jater, jak je uvedeno výše,
- kopřivka nebo vyrážka připomínající puchýře, zhoršení psoriázy, pokud ji máte,
- otok či krvácení v místě injekce, odumření tkáně (nekróza) nebo bolest na hrudi po injekci,
- přírůstek nebo úbytek tělesné hmotnosti,
- změny výsledků testů včetně změn v testech jaterních funkcí,
- plicní arteriální hypertenze: Onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravky obsahujícími interferon beta a to až do několika let od zahájení léčby.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Účinky injekce

- **Pocit na omdlení:** První injekci přípravku Avonex Vám asi podá Váš lékař. Možná budete mít pocit na omdlení. Můžete dokonce i omdlít. Je však nepravděpodobné, že se to bude opakovat.
- **Bezprostředně po podání injekce můžete mít pocit, že máte svaly napnuté nebo velmi slabé** - jako kdybyste měli relaps. Je to vzácné. Stává se to pouze po podání injekce a tyto účinky brzy pominou. Může se to stát kdykoliv poté, co začnete používat přípravky Avonex.
- **Jestliže si po podání injekce všimnete jakéhokoliv podráždění nebo kožních obtíží, sdělte to svému lékaři.**

Příznaky podobné chřipce

(Poznámka)

Tři jednoduché způsoby, jak mírnit příznaky podobné chřipce:

- 1. Injekci přípravku Avonex si podávejte těsně před ulehnutím ke spánku.** Tak můžete tyto účinky prospat.
- 2. Půl hodiny před injekcí přípravku Avonex užijte paracetamol nebo ibuprofen** a pokračujte s jejich užíváním po dobu až jednoho dne. O vhodné dávce se poraďte se svým lékařem či lékárníkem.
- 3. Jestliže máte horečku, pijte hodně vody,** abyste si udržel(a) dostatečnou hydrataci.

Někteří lidé mají po podání přípravku Avonex pocit, jako kdyby měli chřipku. Znamky toho jsou:

- bolest hlavy,
- bolest svalů,
- zimnice nebo horečka.

Tyto příznaky nejsou skutečnou chřipkou

Nemůžete tím nikoho nakazit. Jsou častější na počátku používání přípravku Avonex. Váš lékař Vám může poskytnout titrační soupravu Avostartclip, která Vám umožní postupně zvyšovat Vaši dávku na začátku léčby kvůli potlačení příznaků podobných chřipce. S tím, jak pokračujete v podávání injekcí, příznaky podobné chřipce postupně ubývají.

Děti (ve věku 10 let a starší) a dospívající

V klinických studiích byly některé nežádoucí účinky u dětí a dospívajících hlášeny častěji než u dospělých, např. bolest svalů, bolest v končetině, únava a bolest kloubů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Aby se zlepšila sledovatelnost tohoto léčivého přípravku, Váš lékař nebo lékárník má zaznamenat do Vaší dokumentace název a číslo šarže přípravku, který Vám byl podán. Měl(a) byste si tyto údaje také zapsat pro případ, že budete na tyto údaje dotázán(a) v budoucnu.

5. Jak přípravek AVONEX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku.

Uchovávejte v původním obalu (zatavená plastická vanička), aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Avonex je možné rovněž uchovávat při pokojové teplotě (15 °C – 30 °C) po dobu až jednoho týdne.

Nepoužívejte přípravek Avonex, pokud si všimnete následujícího:

- Jestliže je předplněná injekční stříkačka rozbitá.
- Jestliže je zatavená plastová vanička poškozená nebo otevřená.
- Jestliže je roztok zabarvený nebo jsou v něm vidět plovoucí částice.
- Jestliže je bílý ochranný klobouček porušený.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AVONEX obsahuje

Léčivou látkou je: interferonum beta-1a 30 mikrogramů/0,5 ml.

Dalšími složkami jsou: trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová ledová, arginin-hydrochlorid, polysorbát 20 a voda na injekci.

Jak přípravek AVONEX vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Avonex se dodává jako injekční roztok v předplněné injekční stříkačce připravený k aplikaci. V krabičce přípravku Avonex jsou čtyři nebo dvanáct předplněných injekčních stříkaček připravených k použití, každá předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml čirého, bezbarvého roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Každá injekční stříkačka je zabalena v zatavené plastové vaničce. Ve vaničce je rovněž přiložena samostatná jehla pro injekční podání.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitelem rozhodnutí o registraci je:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

Avonex vyrábí:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotech Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Dánsko

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

Tištěnou velkoformátovou verzi této příbalové informace můžete získat od místních zástupců.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

7. Jak se přípravek AVONEX injekčně podává

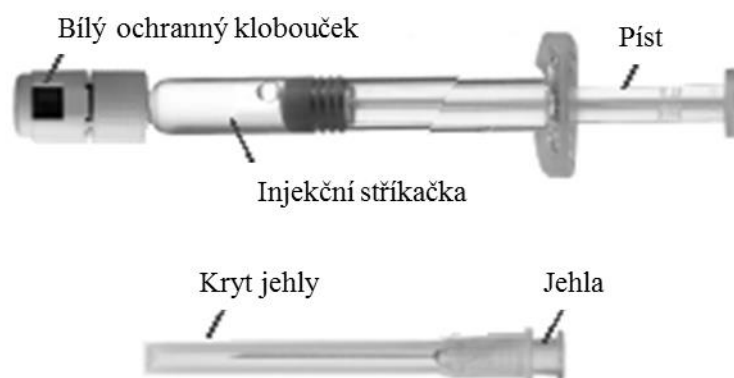
Měl(a) byste být zaškolen(a), jak přípravek Avonex injekčně podat.

Tyto poznámky slouží pouze k připomenutí. Jestliže si nejste něčím jistý(á), poraďte se se svým lékařem či lékárníkem.

Kam injekci podat

- **Přípravek Avonex se aplikuje do svalu**, například do horní části stehenního svalu. Aplikace přípravku Avonex do hýždí se nedoporučuje.
- **Každý týden použijte jiné místo k podání injekce.** Znamená to menší riziko či podráždění kůže a svalu.
- **Injekci nepodávejte** do takového místa na kůži, které je zhmožděné, bolestivé či infikované nebo na němž je otevřená rána.

Obsah plastické vaničky



A. Příprava

1. Vyjměte jednu zatavenou plastovou vaničku z chladničky.

- Zkontrolujte dobu použitelnosti na víčku vaničky. Po uplynutí doby použitelnosti přípravek nepoužívejte.
- Zcela odstraňte papírové víčko. Zkontrolujte, zdali blistrová vanička obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku a jednu injekční jehlu (viz obrázek *Obsah plastické vaničky*).

2. Nechte injekční stříkačku ohřát

- Ponechte předplněnou injekční stříkačku půl hodiny při pokojové teplotě. Podání injekce tak bude příjemnější, než kdyby byla aplikována ihned po vyjmutí z chladničky.

Poznámka: K zahřátí předplněné injekční stříkačky nepoužívejte vnějších zdrojů tepla, jako je horká voda.

3. Omyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a osušte je.

4. Připravte alkoholové tampóny a náplasti (nejsou přiloženy), pokud je budete potřebovat.

Najděte čistý, pevný povrch, na který položíte všechny věci potřebné pro podání injekce. Položte na něj vaničku.

B. Příprava injekce

1



Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce

Roztok musí být čirý a bezbarvý. Jestliže je roztok zakalený, zabarvený nebo obsahuje-li jakékoliv plovoucí částice, předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte.

2



Odstraňte víčko injekční stříkačky

Injekční stříkačka má bílý ochranný klobouček.

Presvědčte se, že klobouček je neporušený a že nebyl otevřen.

Pokud se zdá, že k jeho otevření došlo, takovou injekční stříkačku nepoužívejte.

Držte injekční stříkačku tak, aby byl bílý ochranný klobouček otočen nahoru.

Ohýbejte klobouček v pravém úhlu, dokud neodpadne.

Nedotýkejte se spojovací části.

Na píst netlačte.

3

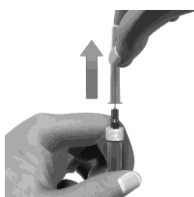


Nasad'te jehlu

Vybalte jehlu a odkryjte spojovací část. Držte kryt nasazený.

Zatlačením nasad'te jehlu na injekční stříkačku.

Otáčejte ve směru chodu hodinových ručiček, dokud nezapadne na své místo.



Poznámka: Presvědčte se, že je injekční jehla pevně připojena k injekční stříkačce. Jinak nemusí těsnit.

Pokud Vám bylo doporučeno postupně zvyšovat svoji dávku přípravku Avonex, budete možná muset používat zařízení Avostartclip, které Vám poskytne lékař.

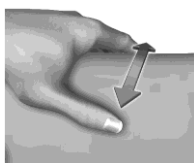
O podrobnostech si promluvte se svým lékařem.

Nyní sejměte plastový kryt jehly. Nekruťte s ním.

Poznámka: Pokud budete točit krytem jehly při jeho odstraňování, můžete náhodně odstranit i jehlu.

C. Podání injekce

1



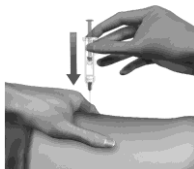
Vyčistěte a roztáhněte kůži v místě vpichu injekce

Dle potřeby použijte alkoholový tampón k vyčištění kůže v místě vpichu injekce, které jste si zvolili. Nechte kůži vyschnout.

Jednou rukou roztáhněte kůži okolo místa vpichu injekce.

Uvolněte sval.

2



Aplikujte injekci

Vpíchněte injekční jehlu rychlým pohybem jako při vrhání šipek kolmo ke kůži do svalu.

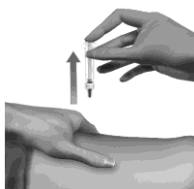
Celá jehla musí vniknout do těla.

Pomalu stlačujte píst, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.

Pokud používáte injekční stříkačku s připojeným zařízením Avostartclip, bude Vám podána snížená dávka přípravku Avonex.

Injekční stříkačka se nevyprázdní.

3



Vytáhněte jehlu

Držte kůži pevně roztaženou nebo kůži okolo místa vpichu injekce stiskněte a vytáhněte jehlu.

Pokud používáte alkoholové tampóny, přidržte jeden na místě vpichu injekce.

Dle potřeby přelepte místo vpichu injekce náplastí.



Řádná likvidace odpadu

Po podání každé injekce uložte jehlu a injekční stříkačku do speciální nádoby (například do nádoby na ostré odpadky), ne do běžného odpadu.

Jestliže jste použili zařízení Avostartclip, musí se injekční stříkačka (a zařízení Avostartclip) potom zlikvidovat. Nepoužité množství přípravku Avonex **nesmíte** znovu podávat.

Odpadní papír a použité tampóny lze uložit do nádoby na běžný odpad.

Příbalová informace: informace pro uživatele

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru (interferonum beta-1a) Předplněné pero

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

I když jste používali přípravek Avonex již dříve, některé informace se mohou změnit.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

(Poznámka)

Tato příbalová informace se může čas od času měnit.

Vždy, když dostanete svůj další předpis, zkontrolujte, zda nebyla tato příbalová informace aktualizována.

(Poznámka)

Jestliže si něčím nejste jist(a), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AVONEX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AVONEX používat
3. Jak se AVONEX PEN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak AVONEX PEN uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Jak aplikovat injekci pomocí AVONEX PEN

1. Co je přípravek AVONEX a k čemu se používá

(Poznámka)

Přípravek Avonex nejlépe působí, když jej používáte:

- ve stejnou dobu
- jednou týdně
- pravidelně

Nepřestávejte používat přípravek Avonex bez konzultace se svým lékařem.

Co je přípravek AVONEX

Avonex Pen se používá k injekčnímu podání přípravku Avonex. Léčivou látkou v přípravku Avonex je bílkovina zvaná *interferonum beta-1a*. Interferony jsou přirozené látky vytvářené ve Vašem těle, které Vás pomáhají chránit před infekcemi a nemocemi. Bílkovina v přípravku Avonex je sestavena z přesně stejných složek jako interferon beta, který se nachází v lidském organismu.

K čemu se přípravek AVONEX používá

Přípravek Avonex se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS). Léčba přípravkem Avonex může pomoci zabránit tomu, aby se Váš stav zhoršoval, ačkoliv RS nevyléčí.

Každý má svou vlastní skupinu příznaků RS. Mezi ně může patřit:

- pocit ztráty rovnováhy nebo závratě, problémy s chůzí, ztuhlost a svalové stahy, únava, pocit necitlivosti v obličeji, rukou či nohou,
- akutní či chronická bolest, problémy s močením a střevní problémy, sexuální problémy a problémy s viděním,
- obtíže při přemýšlení a soustředění se, deprese.

RS má rovněž tendenci čas od času znovu propuknout: to se nazývá relaps.

Přípravek Avonex může pomoci snížit počet relapsů, které máte, a zpomalit invalidizující účinky RS. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho můžete přípravek Avonex používat nebo kdy používání zastavit.

Jak přípravek AVONEX působí

Roztroušená skleróza je spojena s poškozením nervů (mozku nebo míchy). Při RS působí obranný systém Vašeho těla proti svému vlastnímu myelinu - „izolaci“, která obklopuje nervová vlákna. Dojde-li k poškození myelinu, dochází k narušení přenosu signálů mezi mozkem a ostatními částmi těla. To způsobuje příznaky RS. Zdá se, že přípravek Avonex působí tak, že zastavuje útoky obranného systému Vašeho organismu proti myelinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AVONEX používat

(Poznámka)

Přípravek Avonex a alergické reakce

Vzhledem k tomu, že přípravek Avonex je na bázi proteinů, existuje zde malá pravděpodobnost alergické reakce.

Více o depresi

Jestliže máte těžkou depresi nebo sebevražedné myšlenky, nesmíte přípravek Avonex používat. Váš lékař Vám může přesto přípravek Avonex předepsat, i když trpíte depresí, ale je velmi důležité ho/ji o tomto faktu informovat, stejně jako o jakýchkoli jiných stavech ovlivňujících Vaše náladu.

Nepoužívejte přípravek AVONEX:

- **Jestliže jste alergický(á)** na interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **Jestliže trpíte závažnou depresí** nebo přemýšlíte o spáchání sebevraždy.

Jestliže se Vás týká kterýkoliv ze shora uvedených případů, okamžitě to oznamte svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Avonex se poradte se svým lékařem, jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a):

- **depresi** nebo problémy nepříznivě ovlivňující Vaše náladu,
 - **myšlenky na spáchání sebevraždy,**
- Změny Vaší náladu, myšlenky na sebevraždu, pocity neobvyklého smutku, úzkosti či bezcennosti je zapotřebí okamžitě hlásit svému lékaři.
- **epilepsie** nebo jiné záchvatovité poruchy nekontrolované medikací,
 - **závažné poruchy funkce ledvin nebo jater,**
 - **nízký počet bílých krvinek nebo krevních destiček,** což může způsobit zvýšené riziko infekce, krvácení nebo chudokrevnosti,

- **srdeční problémy**, které mohou způsobit příznaky, jako je bolest na hrudi (*angina pectoris*), zvláště po jakékoliv aktivitě, otoky kotníků, dechová nedostatečnost (*městnavé srdeční selhání*) nebo nepravidelný srdeční rytmus (*arytmie*),
- podráždění v místě injekce, které může vést k poškození kůže a tkání (nekróza v místě injekce). Až budete připraven(a) k podání injekce, pečlivě dodržujte pokyny uvedené v bodě 7 „Jak aplikovat injekci pomocí AVONEX PEN“ na konci této příbalové informace. To proto, aby se snížilo riziko reakcí v místě vpichu.

obrat'te se na svého lékaře, jestliže se u Vás objeví jakékoliv z těchto onemocnění nebo pokud se během používání přípravku Avonex zhorší.

Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Avonex.

Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Oznamte svému lékaři, že používáte přípravek Avonex:

- **jestliže podstupujete vyšetření krve.** Avonex může zkreslit výsledky.

(Poznámka)

Někdy bude nutné upozornit ostatní ošetřující personál, že jste léčeni přípravkem Avonex. Například pokud Vám budou předepsána jiná léčiva nebo podstoupíte krevní vyšetření, přípravek Avonex může nepříznivě ovlivnit jiná léčiva nebo výsledky testu.

Pediatrická populace

Přípravek Avonex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících, protože údaje o používání přípravku Avonex u této populace jsou omezené. Přípravek Avonex se nemá používat u dětí mladších 10 let, protože dosud nebylo stanoveno, zda by u nich fungoval a zda by byl bezpečný.

Další léčivé přípravky a přípravek AVONEX

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště o těch, která se používají k léčbě epilepsie nebo deprese. Přípravek Avonex může nepříznivě ovlivňovat jiná léčiva nebo být jimi nepříznivě ovlivňován. To se týká i všech léků dostupných bez předpisu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Avonex lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud cítíte závrať, neříd'te. Přípravek Avonex u některých lidí vyvolává závrať. Jestliže k tomu u Vás dojde nebo pokud se u Vás vyskytnou jakékoliv jiné nežádoucí účinky, které by mohly ovlivnit Vaši schopnost, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku AVONEX

Tento léčivý přípravek je v zásadě „bez sodíku“. Obsahuje méně než 23 mg (1 mmol) sodíku v jedné týdenní dávce.

3. Jak se AVONEX PEN používá

(Poznámka)

Na zadní straně této příbalové informace je více podrobností o tom, jak se přípravek Avonex injekčně podává.

Doporučená týdenní dávka

Jedna injekce pomocí Avonex Pen jednou týdně.

Snažte se používat přípravek Avonex vždy ve stejnou dobu a stejný den v týdnu.

Podávání injekcí pacientem samotným

Jestliže jste byl(a) vyškolen(a), můžete si přípravek Avonex podávat injekčně pomocí Avonex Pen sám(sama) bez pomoci lékaře. Pokyny o tom, jak si sám(sama) sobě podat injekci, jsou uvedeny na konci této informace (viz bod 7 *Jak aplikovat injekci pomocí AVONEX PEN*).

Jestliže máte problémy při zacházení s Avonex Pen, požádejte o pomoc svého lékaře.

Jak dlouho přípravek AVONEX používat

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Avonex používat. Je důležité pokračovat v pravidelném používání přípravku Avonex. Neprovádějte změny v léčbě, pokud Vám to lékař neřekne.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Avonex, než jste měl(a)

Injekci byste si měl(a) podat pomocí pouze jednoho Avonex Pen jednou za týden. Jestliže jste použil(a) Avonex Pen více než jednou během tří dnů, **okamžitě se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.**

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Avonex

Jestliže jste zapomněl(a) použít svou obvyklou týdenní dávku, aplikujte si injekci co nejdříve. Poté vynechejte týden, než opět použijete Avonex Pen. Pokračujte každý týden v injekcích v tento nový den. Jestliže jste pro používání přípravku Avonex dával(a) přednost určitému dni, domluvte se se svým lékařem o úpravě dávek tak, abyste se ke svému upřednostňovanému dni mohl(a) vrátit. Nepoužívejte dvě injekce, abyste nahradil(a) vynechanou injekci.

4. Možné nežádoucí účinky

(Poznámka)

I když může být seznam možných nežádoucích účinků znepokojující, je možné, že nebudete mít žádný z nich.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky: vyhledejte lékařskou pomoc

Závažné alergické reakce

Pokud se u Vás vyskytne:

- otok obličeje, rtů, nebo jazyka,
- dýchací obtíže,
- kožní vyrážka,

ihned kontaktujte lékaře. Dokud se neporadíte s lékařem, přípravek Avonex nepoužívejte.

Deprese

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoliv příznak deprese:

- pocit neobvyčejného smutku, úzkosti či vlastní neschopnosti,

ihned kontaktujte lékaře.

Porucha funkce jater

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících příznaků:

- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (*žloutenka*),
- svědění po celém těle,
- pocit nevolnosti (*nauzea*), zvracení,
- snadný vznik modřin na kůži,

okamžitě kontaktujte lékaře, protože se může jednat o známky případné poruchy funkce jater.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních

(Poznámka)

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních.

Toto jsou nežádoucí účinky, které lidé hlásili, když byl přípravek Avonex testován. Údaje jsou založeny na tom, kolik lidí uvedlo, že jimi trpělo. To Vám poskytuje představu o tom, jak je pravděpodobné, že se podobné nežádoucí účinky vyskytnou i u Vás.

Velmi časté nežádoucí účinky(*mohou postihnout více než 1 z 10 osob*)

- příznaky podobné chřipce - bolest hlavy, bolest svalů, zimnice nebo horečka: viz Příznaky podobné chřipce, strana 19,
- bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- ztráta chuti k jídlu,
- pocit slabosti a únavy,
- obtíže se spánkem,
- deprese,
- zčervenání,
- rýma,
- průjem,
- pocit nevolnosti (*nauzea*) nebo zvracení,
- necitlivost nebo brnění kůže,
- vyrážka, modřiny na kůži,
- zvýšené pocení, noční pocení,
- bolest svalů, kloubů, rukou, nohou nebo krku,
- svalové křeče, ztuhlost v kloubech a svalech,
- bolest, modřiny nebo zarudnutí v místě injekce,
- změny v krevních testech. Mohli byste rovněž zaznamenat příznaky jako únava, opakované infekce, tvorba modřin nebo krvácení neznámého původu.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- vypadávání vlasů,
- změny menstruačního cyklu,
- pocit pálení v místě injekce.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- dýchací obtíže,
- problémy s ledvinami zahrnující jizvení, které může snižovat funkci vašich ledvin.
Pokud se u vás vyskytne některý nebo všechny tyto příznaky:

- zpeněná moč,
- únava,
- otok, zejména v oblasti kotníků a očních víček, a přírůstek tělesné hmotnosti,

okamžitě vyhledejte lékaře, protože se může jednat o známky případné poruchy funkce ledvin.

- krevní sraženiny v malých cévách, které mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Ostatní nežádoucí účinky

(Poznámka)

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u lidí používajících přípravky Avonex, ale nevíme, jaká je pravděpodobnost jejich výskytu.

Pokud máte závratě, neřid'te dopravní prostředky.

- nedostatečná či nadměrná funkce štítné žlázy,
- nervozita či úzkostnost, emoční labilita, iracionální myšlenky či halucinace (vidění či slyšení věcí, které nejsou skutečné), zmatenost či sebevražda,
- necitlivost, závrať, záchvaty nebo křeče a migrény,
- vnímání vlastního srdečního tepu (*bušení srdce*), rychlý či nepravidelný srdeční tep nebo srdeční potíže, které by měly následující příznaky: snížená schopnost vykonávat fyzickou aktivitu, neschopnost ležet rovně na lůžku, dechová nedostatečnost nebo otoky kotníků,
- poruchy funkce jater, jak je uvedeno výše,
- kopřivka nebo vyrážka připomínající puchýře, zhoršení psoriázy, pokud ji máte,
- otok či krvácení v místě injekce, odumření tkáně (nekróza) nebo bolest na hrudi po injekci,
- přírůstek nebo úbytek tělesné hmotnosti,
- změny výsledků testů včetně změn v testech jaterních funkcí,
- plicní arteriální hypertenze: Onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravky obsahujícími interferon beta a to až do několika let od zahájení léčby.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Účinky injekce

- **Pocit na omdlení:** První injekci přípravku Avonex Vám asi podá Váš lékař. Možná budete mít pocit na omdlení. Můžete dokonce i omdlít. Je však nepravděpodobné, že se to bude opakovat.
- **Bezprostředně po podání injekce můžete mít pocit, že máte svaly napnuté nebo velmi slabé** - jako kdybyste měli relaps. Je to vzácné. Stává se to pouze po podání injekce a tyto účinky brzy pominou. Může se to stát kdykoliv poté, co začnete používat přípravek Avonex.
- **Jestliže si po podání injekce všimnete jakéhokoliv podráždění kůže nebo kožních obtíží,** sdělte to svému lékaři.

Příznaky podobné chřipce

(Poznámka)

Tři jednoduché způsoby, jak mírnit příznaky podobné chřipce:

1. **Používejte Avonex Pen těsně před spaním.** Tak můžete tyto účinky prospat.
2. **Užijte paracetamol nebo ibuprofen půl hodiny před injekcí Avonex Pen a pokračujte v jejich užívání po celý den.** Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem o vhodné dávce.
3. **Jestliže máte horečku, pijte hodně vody,** abyste si udržel(a) dostatečnou hydrataci.

Někteří lidé se po aplikaci Avonex Pen cítí, jako by měli chřipku. Příznaky jsou:

- bolest hlavy,
- bolest svalů,
- zimnice nebo horečka.

Tyto příznaky nejsou skutečnou chřipkou

Nemůžete nikoho nakazit. Příznaky jsou častější na počátku používání přípravku Avonex. Jak pokračujete v podávání injekcí, příznaky podobné chřipce postupně ubývají.

Děti (ve věku 10 let a starší) a dospívající

V klinických studiích byly některé nežádoucí účinky u dětí a dospívajících hlášeny častěji než u dospělých, např. bolest svalů, bolest v končetině, únava a bolest kloubů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Aby se zlepšila sledovatelnost tohoto léčivého přípravku, Váš lékař nebo lékárník má zaznamenat do Vaší dokumentace název a číslo šarže přípravku, který Vám byl podán. Měl(a) byste si tyto údaje také zapsat pro případ, že budete na tyto údaje dotázán(a) v budoucnu.

5. Jak AVONEX PEN uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku.

Avonex Pen obsahuje předplněnou injekční stříkačku přípravku Avonex. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Avonex Pen může být také uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (15 °C – 30 °C).

Nepoužívejte Avonex Pen, pokud si všimnete následujícího:

- Jestliže je předplněné pero rozbité.
- Jestliže je roztok zabarvený nebo jsou-li v něm vidět plovoucí částice.
- Jestliže je bezpečnostní kryt rozlomen.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co AVONEX PEN obsahuje

Léčivou látkou je: interferonum beta-1a 30 mikrogramů/0,5 ml.

Dalšími složkami jsou: trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová ledová, arginin-hydrochlorid, polysorbát 20 a voda na injekci.

Jak AVONEX PEN vypadá a co obsahuje toto balení

Jedno individuální balení obsahuje jedno pero Avonex Pen, jednu injekční jehlu a kryt pera. Avonex Pen obsahuje předplněnou injekční stříkačku přípravku Avonex a může se používat pouze po náležitém zacvičení. Pera Avonex Pen jsou dodávána v baleních po čtyřech nebo dvanácti, k aplikaci injekcí na jeden nebo tři měsíce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitelem rozhodnutí o registraci je:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

AVONEX vyrábí:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS,
Biotek Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Dánsko

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

Tištěnou velkoformátovou verzi této příbalové informace můžete získat od místních zástupců.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

7. Jak aplikovat injekci pomocí AVONEX PEN

Avonex Pen (pouze pro jedno použití)

Obsah balení – Avonex Pen, injekční jehla a kryt Avonex Pen



AVONEX PEN – připraven k injekci



AVONEX PEN - po aplikaci injekce (připraven k likvidaci)



Měl(a) byste být zaškolen(a), jak používat Váš Avonex Pen.

Tyto poznámky slouží pouze k připomenutí. Jestliže si nejste něčím jistý(á) nebo máte nějaký problém, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kam aplikovat

Používejte každý týden jiné místo vpichu.

Nejlepší oblastí je zevní strana horní části stehenního svalu.

Aplikujte střídavě do levého a pravého stehna.

Poznamenejte si, kam si dávku každý týden aplikujete.



- **Avonex se aplikuje do svalu**, nejlepší oblastí je **zevní strana horní části stehenního svalu**, jak je znázorněno na výše uvedeném obrázku. Aplikace do hýždí se nedoporučuje.
- **Používejte každý týden jiné místo vpichu.** To přináší menší riziko iritace (podráždění) kůže a svalu.
- **Nepoužívejte** oblasti kůže, které jsou zhmožděné, bolestivé, infikované nebo je na nich otevřená rána.

A. Příprava

1. Vyjměte jedno Avonex Pen z chladničky.

Přesvědčte se, že balení obsahuje jedno pero Avonex Pen, jednu injekční jehlu a jeden kryt pera.

S přípravkem Avonex Pen netřepejte.

Zkontrolujte dobu použitelnosti na štítku Avonex Pen.

Po uplynutí doby použitelnosti předplněné pero nepoužívejte.

2. Nechte Avonex Pen zahřát.

Ponechte předplněné pero po dobu půl hodiny při pokojové teplotě.

Podání injekce tak bude příjemnější, než když by byla aplikována ihned po vyjmutí z chladničky.

Tip: Nepoužívejte k zahřátí Avonex Pen zevních zdrojů tepla, jako je například teplá voda.

3. Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou, poté si je osušte.

4. Pokud je budete potřebovat, připravte si tampóny s alkoholem a náplasti (nejsou součástí balení).

5. Prostředky nutné k aplikaci injekce si rozložte na čistém a pevném povrchu.

B. Příprava pera Avonex Pen

1 Odstraňte bezpečnostní kryt.

Přesvědčte se, že bezpečnostní kryt je neporušený a že nebyl otevřen. Jestliže máte podezření, že byl bezpečnostní kryt otevřen, Avonex Pen nepoužívejte.

- Držte Avonex Pen tak, aby bezpečnostní kryt směřoval vzhůru.
- Ohýbejte bezpečnostní kryt do pravého úhlu, dokud se neoddělí.
- Nedotýkejte se odkrytého skleněného hrotu.

Tip: Dříve než přistoupíte ke kroku 2, položte pero na stůl.



2 Nasad'te injekční jehlu.

- Avonex Pen je navržen k použití pouze s dodanou injekční jehlou.
- Odstraňte folii ze základny krytu injekční jehly.
- Injekční jehlu nasad'te zatlačením na skleněný hrot pera. Pero držte ve svislé poloze.
- Neodstraňujte kryt injekční jehly.
- Injekční jehlou opatrně otáčejte ve směru hodinových ručiček, dokud nebude pevně připevněna, jinak by jehla dobře netěsnila. Jestliže jehla netěsňuje, nemusíte dostat celou dávku přípravku.

Tip: Během kroku 3 kryt injekční jehly automaticky odpadne - viz dále.



3 Vytáhněte ochranný kryt injektoru.

- Držte jednou rukou pevně tělo pera. Směřujte kryt injekční jehly od sebe i od kohokoliv jiného.
- Druhou rukou rychlým pohybem vytáhněte ochranný kryt injektoru (rýhovanou oblast) tak, že zcela zakryje jehlu.
- Plastový kryt injekční jehly odpadne.

Tip: Netlačte však současně na modré aktivační tlačítko.



4 Zkontrolujte, zda je ochranný kryt injektoru správně vytažen.

- Zkontrolujte, zda je ochranný kryt injektoru úplně vytažen. Malá obdélníková oblast vedle oválného okénka zobrazujícího léčivý přípravek bude viditelná. Je to bezpečnostní zámek.



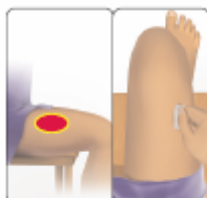


5 Zkontrolujte tekutinu.

- Nahlédněte do oválného okénka zobrazujícího léčivý přípravek. Roztok musí být čirý a bezbarvý.

Jestliže je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje-li plovoucí částice, **pero nepoužívejte**. Vzduchová bublina je (vzduchové bubliny jsou) normální.

C. Použití pera Avonex Pen



1 Očistěte místo vpichu injekce.

V případě potřeby očistěte kůži alkoholovým tampónem v místě vpichu. Nechejte kůži uschnout.

Tip: Nejlepší oblastí je horní zevní část stehenního svalu.



Bezpečnostní zámek je viditelný. Bezpečnostní zámek je uvolněn.

2 Přiložte Avonex Pen na kůži.

- Jednou rukou držte tělo pera v pravém úhlu k místu vpichu. Přesvědčte se, že okénko pera je vidět.

Tip: Dávejte pozor, abyste modré aktivační tlačítko nestlačil(a) předčasně.

- Přitlačte pevně tělo pera ke kůži, aby se **uvolnil bezpečnostní zámek**.
- Přesvědčte se, že bezpečnostní zámek je uvolněn. Malé obdélníkové okénko zmizí. Avonex Pen je nyní připraven k injekci.

Tip: Nadále tlačte pero pevně ke kůži.



3 Aplikujte injekci.

- Zmáčkněte palcem modré aktivační tlačítko, aby začala aplikace injekce.**

Uslyšíte „cvaknutí“ znamenající, že proces aplikace injekce započal. **Nezvedejte pero od kůže.**

- Držte pero stále na kůži a pomalu počítejte **do deseti (10 sekund)**.
- Po 10 sekundách jehlu z místa vpichu vytáhněte.
- Místo vpichu na několik sekund stlačte. Pokud se v místě vpichu objeví krev, otřete ji.



4 Zkontrolujte aplikaci injekce.

- Zkontrolujte kulaté zobrazovací okénko.** Jestliže byla podána plná dávka, okénko bude **žluté**.
- Nepoužívejte Avonex Pen opakovaně. Je pouze **pro jedno použití**.



5 Likvidace.

- Položte kryt pera na plochou, tvrdou podložku.
- Tip: **Nedržte kryt pera.** Injekční jehla by Vás mohla zranit.
- Vložte jehlu přímo do krytu pera.
- **Silně** zatlačte, až uslyšíte "cvaknutí" uzavírající injekční jehlu.
Možná budete potřebovat obě ruce. Jakmile je pero uzavřeno, nehrozí žádné riziko poranění.
- Zlikvidujte ho řádným způsobem. O způsobu správné likvidace použitého pera Avonex Pen, například odložením do nádoby na ostré předměty, se dozvíte od svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Vždy postupujte podle místních předpisů.