

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 0,5 ml fyldte sprøjte indeholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon beta-1a.

Koncentrationen er 30 mikrogram per 0,5 ml.

Ifølge Verdenssundhedsorganisationen WHO International Standard for interferon, indeholder 30 mikrogram AVONEX 6 millioner IE antiviral aktivitet. Aktiviteten ifølge andre standarder kendes ikke.

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AVONEX er indiceret til voksne til behandling af

- patienter, som har diagnosen atakvis multipel sklerose (MS). I kliniske studier er dette defineret som to eller flere akutte angreb inden for de seneste 3 år uden tegn på fortsat progression mellem angrebene. AVONEX bremser handicapudviklingen og reducerer antallet af angreb.
- patienter, som har haft ét angreb med en aktiv inflammatorisk proces, som behøver intravenøs steroid behandling, hvis anden differentialdiagnose er udelukket, og patienten vurderes at være i høj risiko for at udvikle klinisk sikker multipel sklerose (se pkt. 5.1)

AVONEX bør seponeres hos patienter, der udvikler progressiv MS.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Voksne: Den anbefalede dosis til behandling af MS er 30 mikrogram (0,5 ml opløsning), indgivet ved intramuskulær (i.m.) injektion én gang ugentligt (se pkt. 6.6). En højere dosering (60 mikrogram) én gang ugentligt har ikke vist bedre effekt.

Titring: Det er muligt at titrere ved behandlingsstart, hvilket kan reducere forekomsten og sværhedsgraden af influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8).

Titring med fyldt sprøjte kan udføres ved gradvist at øge den ugentlige dosis fra behandlingsstart med ¼ dosis, indtil fuld dosis (30 mikrogram/uge) er nået efter fire uger.

Alternativt kan titrering udføres ved at starte med ca. ½ dosis AVONEX én gang ugentligt, før der øges til fuld dosis. For at opnå adækvat virkning bør en dosis på 30 mikrogram én gang ugentligt nås og opretholdes efter den indledende titreringsperiode.

AVOSTARTCLIP titreringssættet er kun beregnet til brug sammen med den fyldte sprøjte. Det anvendes til øge med ¼ eller ½ dosis. Hver AVOSTARTCLIP må kun bruges én gang og skal kasseres sammen med den resterende dosis AVONEX i sprøjten.

Det anbefales at give et analgetikum med antipyretisk virkning inden injektion og gennem de næste 24 timer efter hver injektion for at reducere de influenzalignende symptomer associeret med AVONEX. Disse symptomer optræder sædvanligvis i løbet af de første måneders behandling.

Pædiatrisk population:

AVONEX's sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 10 til 18 år er endnu ikke helt klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

AVONEX's sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre: Kliniske studier omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at påvise, hvorvidt de responderer forskelligt fra yngre patienter. På grund af det aktive stofs clearancemetode er der ingen teoretiske grunde til at kræve dosisjustering hos ældre.

Administration

Stedet for intramuskulær injektion bør skifte ugentligt (se pkt. 5.3).

Lægen kan ordinere en 25 mm, 25 gauge kanyle til patienter, hvor en sådan kanyle vil være passende for indgivelse af en intramuskulær injektion.

På indeværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang tid patienterne bør behandles. Patienter bør evalueres klinisk efter to års behandling, og beslutning om fortsat behandling bør tages på individuel basis af den behandelende læge. Behandlingen bør seponeres, hvis patienten udvikler kronisk progressiv MS.

4.3 Kontraindikationer

- Patienter med en anamnese med overfølsomhed overfor naturligt eller rekombinant interferon beta eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med nuværende alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

AVONEX bør administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressive lidelser. Dette gælder især patienter, der tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Det er kendt, at depression og selvmordstanker optræder hyppigere hos patienter med MS og i forbindelse med anvendelse af interferon. Patienterne bør rådes til straks at rapportere ethvert tegn på depression og/eller selvmordstanker til den behandelende læge.

Patienter, der viser symptomer på depression, bør overvåges nøje under behandlingen og behandles efter vanlig praksis. Ophør af behandling med AVONEX bør overvejes (se også pkt. 4.3 og 4.8).

AVONEX bør administreres med forsigtighed til patienter med en anamnese med krampeanfald, og til patienter der modtager behandling med antiepileptika. Dette gælder især, hvis deres epilepsi er utilstrækkeligt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved brug af AVONEX til patienter med stærkt nedsat nyre- og leverfunktion, og til patienter med stærkt nedsat knoglemarvsfunktion.

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder fatale tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon beta-produkter. Hændelser er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen fra flere uger til flere år efter start af behandling med interferon beta. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer i centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der tyder på TMA, omfatter nedsat trombocytal, øget serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erythrocytfragmentering) i et blodudstrygningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrygningspræparater og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, kræves der prompte behandling (idet udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af AVONEX anbefales.

Nefrotisk syndrom: Der er indberettet tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder kollaberende fokal segmental glomerulosklerose (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) i forbindelse med behandling med interferon beta-præparater. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan opstå efter flere års behandling med interferon beta. Det anbefales regelmæssigt at foretage monitorering for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion, især hos patienter med høj risiko for nyresygdom. Hurtig behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af AVONEX bør overvejes.

Lever-skade, inklusive forhøjede serum leverenzymniveauer, hepatitis, autoimmun hepatitis og leversvigt, er efter markedsføringen blevet rapporteret i forbindelse med interferon beta (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde forekom disse reaktioner, hvor der blev anvendt andre lægemidler, der er blevet associeret med leverbeskadigelse. Muligheden for additive virkninger af lægemidler eller andre hepatotoksiske stoffer (f.eks. alkohol) er ikke blevet påvist. Patienter bør monitoreres for tegn på lever-skade, og der bør udvises forsigtighed, når interferoner anvendes samtidig med andre lægemidler, der associeres med lever-skade.

Patienter med hjertesygdomme, såsom angina, kongestivt hjertesvigt eller arytmier, bør nøje observeres for forværring af deres kliniske tilstand under behandling med AVONEX. Influenzalignende symptomer, der kan forekomme under en behandling med AVONEX, kan være belastende for patienter med underliggende hjerteproblemer.

Afvigende laboratoriefund forekommer i forbindelse med behandling med interferoner. Foruden de laboratorieundersøgelser, der normalt kræves til kontrol af patienter med MS, anbefales derfor under behandling med AVONEX at foretage analyse af hvide blodlegemer inklusiv differentialtælling af hvide blodlegemer og blodplader samt en analyse af blodets kemiske sammensætning, herunder prøver for leverfunktion. Patienter med knoglemarvssuppression kræver muligvis en mere intensiv kontrol af hvide blodlegemer, inklusiv differentialtælling samt analyse af blodplader.

Patienter kan udvikle antistoffer over for AVONEX. Hos nogle af disse patienter kan antistofferne reducere aktiviteten af interferon beta-1a *in vitro* (neutraliserende antistoffer). Neutraliserende antistoffer er forbundet med en reduktion af de biologiske virkninger af AVONEX *in vivo*, og kan medføre en reduktion af klinisk effekt. Det skønnes, at plateauet for dannelsen af neutraliserende antistof nås efter 12 måneders behandling. Data fra patienter, der har været i behandling med AVONEX i op til tre år, tyder på, at ca. 5% til 8% danner neutraliserende antistoffer.

Anvendelsen af skiftende metoder til at måle serum-antistoffer mod interferoner begrænser muligheden for at sammenligne anti-geniciteten mellem de forskellige præparater.

Der er indberettet tilfælde af nekrose ved injektionsstedet efter markedsføring (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for reaktioner ved injektionsstedet bør patienterne rådes til at anvende en aseptisk injektionsteknik og skifte injektionssted efter hver dosis.

Proceduren for selvadministration foretaget af patienten bør gennemgås med jævne mellemrum, især hvis der er opstået reaktioner på injektionsstedet. Hvis patienten oplever læsioner i huden, som kan ledsages af hævelse eller udsivning af væske fra injektionsstedet, bør patienten rådes til at tale med lægen. Hvorvidt behandlingen skal seponeres efter forekomst af et enkelt område med nekrose afhænger af omfanget af nekrose. For patienter, som fortsætter behandlingen med AVONEX, efter der er opstået nekrose ved injektionsstedet, skal administration af AVONEX undgås i det berørte område, indtil det er fuldstændigt ophølet. Hvis der opstår flere læsioner, skal der skiftes injektionssted, eller behandlingen skal seponeres indtil opheling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formaliserede interaktionsstudier hos mennesker.

Interaktionen mellem AVONEX og kortikosteroider eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) er ikke undersøgt systematisk. Kliniske afprøvninger indikerer, at patienter med MS kan behandles med AVONEX og kortikosteroider eller ACTH under anfald.

Det har været rapporteret, at interferoner kan reducere aktiviteten af de leverenzymmer, der er afhængige af cytokrom - P450 hos mennesker og dyr. Påvirkningen af den del af lever-metaboliseringen, der er afhængig af cytokrom P-450, er undersøgt hos aber efter indgift af høje doser AVONEX, og der blev ikke observeret ændringer i leverens evne til metabolisering. Der bør udvises forsigtighed, når AVONEX gives i kombination med lægemidler, der har et snævert terapeutisk index og hvis clearance overvejende er afhængig af cytokrom P-450 systemet, f. eks. visse klasser af antiepileptika og antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er udført fertilitets- og udviklingsstudier hos rhesusaber med et interferon, der er beslægtet med interferon beta-1a. Ved meget høje doser observeredes der anovulatoriske og abortfremkaldende virkninger hos forsøgsdyrene (se pkt. 5.3).

Der findes ingen information om virkningerne af interferon beta-1a på handyrers fertilitet.

Graviditet

En stor mængde data (mere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta inden undfangelse eller i graviditetens første trimester. Dog er varigheden af eksponering i det første trimester usikker, da data blev indsamlet, mens brug af interferon beta under graviditet var kontraindiceret, og behandlingen sandsynligvis blev seponeret, når graviditeten blev konstateret og/eller bekræftet. Erfaring med eksponering i graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

Baseret på data fra dyrestudier (se pkt. 5.3) kan der være en øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontane aborter hos gravide kvinder eksponeret for interferon beta kan på nuværende tidspunkt ikke evalueres tilstrækkeligt på baggrund af de tilgængelige data, men indtil nu indikerer data ikke en øget risiko.

AVONEX kan anvendes under graviditeten, hvis det er klinisk nødvendigt.

Amning

Begrænset tilgængelig information om udskillelse af interferon beta-1a i modermælk, kombineret med interferon betas kemiske/fysiologiske egenskaber, tyder på, at niveauet af interferon beta-1a, som udskilles i human mælk, er ubetydeligt. Der forventes ingen skadelig påvirkning af nyfødte/spædbørn, der ammes.

AVONEX kan anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen af AVONEX på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger relateret til centralnervesystemet kan hos modtagelige patienter i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Den største hyppighed af bivirkninger forbundet med AVONEX-behandlingen er relateret til influenzalignende symptomer. De hyppigst rapporterede influenzalignende symptomer er muskelsmerter, feber, kulderystelser, svedudbrud, asteni, hovedpine og kvalme. Titration ved behandlingsstart af AVONEX har vist at reducere sværhedsgraden og forekomsten af influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest fremtrædende i starten af en behandling og falder i hyppighed ved fortsat behandling.

Forbigående neurologiske symptomer, der kan ligne attacker, kan optræde efter injektioner. Forbigående episoder med hypertoni og/eller svær muskelsvaghed, der besværliggør frivillige bevægelser, kan forekomme når som helst under behandlingen. Disse episoder er af begrænset varighed og tidsmæssigt relateret til injektionerne og kan vende tilbage efter efterfølgende injektioner. I nogle tilfælde associeres disse symptomer til influenzalignende symptomer.

Bivirkningernes hyppighed udtrykkes i patient-år jævnt før nedenstående kategorier:

Meget almindelig ($\geq 1/10$ patient-år);
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$ patient-år);
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ patient-år);
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ patient-år);
Meget sjælden ($< 1/10.000$ patient-år);
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Patient-tid er summen af individuelle tidsenheder, hvor patienten i studiet er blevet eksponeret for AVONEX, inden patienten oplevede bivirkningen. For eksempel, 100 person-år kunne observeres hos 100 patienter, som var i behandling i ét år eller hos 200 patienter, som var i behandling i et halvt år.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger observeret i studier (kliniske studier og observationsstudier med en opfølgingsperiode, varende fra to til seks år) og andre bivirkninger observeret ved spontan indberetning fra markedet, med ukendt hyppighed.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<p>Undersøgelser</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>nedsat lymfocytal, nedsat leukocytal, nedsat neutrofilal, nedsat hæmatokrit, forhøjet kalium i blodet, forhøjet blod urea-nitrogen</p> <p>nedsat trombocytal</p> <p>vægttab, vægtforøgelse, abnorme leverfunktionstests</p>
<p>Hjerte</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>kardiomyopati, kongestivt hjertesvigt (se pkt. 4.4), palpitationer, arytmie, takykardi</p>
<p>Blod og lymfesystem</p> <p><i>ikke kendt</i></p> <p><i>sjælden</i></p>	<p>pancytopeni, trombocytopeni</p> <p>trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom.*</p>
<p>Nervesystemet</p> <p><i>meget almindelig</i></p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>hovedpine²</p> <p>muskelspasticitet, hypoæstesi</p> <p>neurologiske symptomer, synkope³, hypertoni, svimmelhed, paræstesi, krampeanfald, migræne</p>
<p>Luftveje, thorax og mediastinum</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>sjælden</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>rhinorrhoea</p> <p>dyspnø</p> <p>pulmonal arteriel hypertension[†]</p>
<p>Mave-tarm-kanalen</p> <p><i>almindelig</i></p>	<p>opkastning, diarré, kvalme²</p>

<p>Hud og subkutane væv</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>udslæt, øget svedafsondring, kontusion</p> <p>alopeci</p> <p>angioneurotisk ødem, pruritus, vesikulært udslæt, urticaria, forværring af psoriasis</p>
<p>Knogler, led, muskler og bindevæv</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>muskelkrampe, nakkesmerte, myalgi², artralgi, smerte i ekstremiteter, rygsmerte, muskelstivhed, muskel/knoglestivhed</p> <p>systemisk lupus erythematosus, muskelsvaghed, arthritis</p>
<p>Nyrer og urinveje</p> <p><i>sjælden</i></p>	<p>nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4, "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")</p>
<p>Det endokrine system</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>hypothyroidisme, hyperthyroidisme</p>
<p>Metabolisme og ernæring</p> <p><i>almindelig</i></p>	<p>anoreksi</p>
<p>Infektioner og parasitære sygdomme</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>absces ved injektionssted¹</p>
<p>Vaskulære sygdomme</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>hedeture</p> <p>vasodilatation</p>

<p>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</p> <p><i>meget almindelig</i></p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>influenzalignende symptomer, pyreksi², kulderystelser², svedudbrud²</p> <p>smerte ved injektionssted, erytem ved injektionssted, blå mærker ved injektionssted, asteni², smerte, træthed², ubehag, natlige svedudbrud</p> <p>brændende fornemmelse ved injektionssted</p> <p>reaktion ved injektionssted, inflammation ved injektionssted, cellulitis ved injektionssted¹, nekrose ved injektionssted, blødning ved injektionssted, brystsmerte</p>
<p>Immunsystemet</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chok, overfølsomhedsreaktion (angioødem, dyspnø, urticaria, udslæt, kløende udslæt)</p>
<p>Lever og galdeveje</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>leversvigt (se pkt. 4.4), hepatitis, autoimmun hepatitis</p>
<p>Det reproduktive system og mammae</p> <p><i>ikke almindelig</i></p>	<p>metroragi, menoragi</p>
<p>Psykiske forstyrrelser</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>depression (se pkt. 4.4), insomni</p> <p>selvmord, psykose, ængstelse, konfusion, emotionel labilitet</p>

*Klasseetiket til interferon beta-præparater (se pkt. 4.4)

[†]Klasserelateret bivirkning ved interferon-præparater se nedenfor *Pulmonal arteriel hypertension*.

¹Der er rapporter om reaktioner ved injektionsstedet, inklusive smerte, inflammation og meget sjældne tilfælde af absces eller cellulitis, der kan kræve kirurgisk indgriben.

²Hyppigheden af forekomsten er højere ved behandlingens start.

³Synkope kan forekomme efter injektion af AVONEX. Normalt er det en enkeltstående episode, der sædvanligvis forekommer ved behandlingens start og ikke optræder igen ved efterfølgende injektioner.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) for lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Pædiatrisk population

Begrænsede data fra litteraturen, kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring antyder, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge i alderen 10 til under 18 år, der får AVONEX 30 mikrogram i.m. én gang om ugen, stemmer overens med den, der ses hos voksne.

Sikkerhedsinformation opnået fra anvendelse af AVONEX som aktiv komparator i et 96-ugers åbent, randomiseret studie hos pædiatriske patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose i alderen 10 til under 18 år (hvor kun 10% af den samlede studiepopulation var <13 år) viser, at følgende bivirkninger, som er almindelige hos den voksne population, blev indberettet som meget almindelige hos den pædiatriske population i AVONEX-gruppen (n=72): myalgi, smerter i ekstremitet, træthed og artralgi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Eventuelle patienter, der har fået en overdosis, bør dog indlægges til observation på sygehuset og gives passende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en familie af naturligt forekommende proteiner, som produceres af eukaryote celler som reaktion på virusinfektioner og andre biologiske aktivatorer. Interferoner er cytokiner, der formidler antivirale, antiproliferative og immunmodulerende aktiviteter. Der skelnes mellem tre hovedgrupper af interferoner: alfa, beta og gamma. Interferonerne alfa og beta klassificeres som type I-interferoner, og interferon gamma er et type II-interferon. Disse interferoner har overlappende, men dog klart forskellige biologiske virkninger. De kan ligeledes være forskellige med hensyn til, hvor i cellerne, de syntetiseres.

Interferon beta produceres af forskellige celletyper, inklusive fibroblaster og makrofager. Naturlig interferon beta og AVONEX (interferon beta-1a) er glykosylerede og har en enkelt N-bundet kompleks kulhydratfraktion. Det er kendt, at glykosylering af andre proteiner kan påvirke disses stabilitet, aktivitet, biodistribution og halveringstid i blodet. De virkninger af interferon beta, der afhænger af glykosylering, er imidlertid ikke fuldstændigt klarlagt.

Virkningsmekanisme

AVONEX udøver biologisk aktivitet ved at binde sig til specifikke receptorer på overfladen af humane celler. Denne binding starter en kompleks kaskade af intracellulære reaktioner, der fører til ekspression af talrige interferon-inducerede genprodukter og markører. Disse forbindelser omfatter MHC klasse I, Mx protein, 2'/5'-oligoadenylat syntetase, β_2 -mikroglobulin og neopterin. Nogle af

disse forbindelser er blevet målt i serum og i cellulære fraktioner af blod fra patienter behandlet med AVONEX. Efter en enkelt intramuskulær dosis af AVONEX forbliver serumniveauet af disse bestanddele forhøjet i mindst fire dage og op til én uge.

Hvorvidt virkningsmekanismen for AVONEX i MS sker via de samme kanaler som de biologiske virkninger, der er beskrevet herover, vides ikke, da patofysiologien for MS ikke er velbeskrevet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkninger af frysetørret AVONEX i behandlingen af patienter med MS blev påvist i en placebo-kontrolleret afprøvning med 301 patienter med recidiverende MS (AVONEX n=158, placebo n=143) defineret som mindst 2 attacker inden for de seneste 3 år eller mindst ét attack pr. år, hvis sygdomsforløbet havde været kortere end 3 år ved studiestart. Patienter med EDSS på 1,0 – 3,5 ved studiestart blev inkluderede. På grund af undersøgelsens design blev patienterne fulgt i forskellig tid. 150 AVONEX-behandlede patienter gennemførte behandlingen i ét år, og 85 patienter gennemførte behandlingen i to år. I undersøgelsen var den kumulative del af patienter, som udviklede progression af invaliditeten (målt med "Kaplan-Meier life table" analyse) ved slutningen af de to år 35% for patienter i placebo-gruppen og 22% for patienter i AVONEX-gruppen. Progression af invaliditeten blev målt som en stigning i Expanded Disability Status Scale (EDSS) på 1,0 point, bestående over mindst seks måneder. Det blev også vist, at antallet af recidiver blev reduceret med en tredjedel pr. år. Denne sidste kliniske virkning blev observeret efter mere end ét års behandling.

Et dobbeltblindt randomiseret dosis-sammenligningsstudie med 802 patienter med recidiverende MS (AVONEX 30 mikrogram n=402, AVONEX 60 mikrogram n=400) har vist, at der ikke er signifikante forskelle eller trends mellem 30 mikrogram og 60 mikrogram doseringerne af AVONEX på kliniske og generelle MRI parametre.

Virkninger af AVONEX i behandlingen af MS blev også påvist i et randomiseret dobbeltblindt studie med 383 patienter (AVONEX n= 193, placebo n=190) med et enkelt attack af neurologisk dysfunktion associeret med mindst to hjernelæsioner forenelige med MS påvist ved MR skanning. Man observerede en reduktion af risikoen for at få et nyt attack i den gruppe, der blev behandlet med AVONEX. Man så også en effekt på MRI parametrene. Den anslåede risiko for et nyt anfald var 50% over tre år og 39% over to år i placebo-gruppen og 35% (tre år) og 21% (to år) i AVONEX-gruppen. I en post-hoc analyse havde patienter med en baseline MRI med mindst én Gd-forstærket læsion og ni T2 læsioner en to-årig risiko på 56% for at få et nyt attack i placebo-gruppen og 21% i gruppen, der blev behandlet med AVONEX. Imidlertid er virkningen af tidlig behandling med AVONEX uvis selv i denne høj-risiko undergruppe, da studiet hovedsageligt var designet til at bestemme tidspunktet for et nyt anfald frem for langtidsudviklingen af sygdommen. Der findes endnu ikke nogen veletableret definition af høj-risiko patienter, men en konservativ holdning vil være at anvende mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første MRI efterfulgt af mindst én ny T2 eller én ny Gd-forstærket læsion på den efterfølgende MRI foretaget minimum tre måneder efter den første. Imidlertid bør behandling alene overvejes hos patienter med høj risiko for udvikling af MS.

Pædiatrisk population

Begrænsede data om virkning/sikkerhed af AVONEX 15 mikrogram i.m. én gang om ugen (n=8) sammenlignet med ingen behandling (n=8) med opfølgning i 4 år viste resultater i overensstemmelse med resultaterne hos voksne. Der var dog tegn på sygdomsprogression, idet EDSS-scoren i den 4-årige opfølgingsperiode steg hos den gruppe, der fik behandling. Der findes ikke nogen direkte sammenligning med den dosis, der for øjeblikket anbefales til voksne.

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning blev undersøgt som aktiv komparator i 2 kontrollerede kliniske studier hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 18 år med recidiverende-remitterende multipel sklerose (se pkt. 4.2).

I et åbent, randomiseret, aktivkontrolleret studie fik 150 deltagere tilfældigt tildelt behandling i forholdet 1:1 med dimethylfumarat administreret oralt i en dosis på 240 mg to gange dagligt eller

AVONEX administreret i en dosis på 30 µg én gang ugentligt ved intramuskulær (i.m.) injektion i 96 uger.

I ITT-populationen medførte behandling med dimethylfumarat en større andel af patienter uden nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner ved uge 96 i forhold til *baseline* sammenlignet med AVONEX [henholdsvis 12,8% *versus* 2,8%].

I et dobbeltblindt, aktivkontrolleret dobbelt-dummy-studie fik 215 deltagere tilfældigt tildelt behandling med enten oral fingolimod (0,5 mg én gang dagligt eller 0,25 mg én gang dagligt til patienter, der vejede ≤40 kg) eller AVONEX 30 µg i.m. én gang ugentligt i op til 24 måneder.

Det primære endepunkt, den justerede recidivrate omregnet til årsbasis (ARR) ved uge 96, var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med fingolimod (0,122), sammenlignet med patienter, der fik AVONEX (0,675), udtrykt som en relativ reduktion i ARR ($p < 0,001$) på 81,9%.

Samlet var sikkerhedsprofilen hos patienter, der fik AVONEX i de to kliniske studier, kvalitativt i overensstemmelse med den tidligere observerede sikkerhedsprofil hos voksne patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

AVONEX' farmakokinetiske profil er blevet undersøgt indirekte med en analyse, der måler interferons antivirale aktivitet. Denne analyse begrænses af, at den er følsom for interferon, men mangler specifitet for interferon beta. Alternative analyse teknikker er ikke tilstrækkeligt følsomme.

Efter intramuskulær injektion af AVONEX når det antivirale aktivitetsniveau i serum maksimum mellem fem og femten timer efter injektionen, og det aftager med en halveringstid på ca. ti timer. Med passende justering af absorptions hastigheden fra injektionsstedet er den beregnede biotilgængelighed ca. 40%. Uden justeringer er den beregnede biotilgængelighed større. Subkutan indgift kan ikke substituere intramuskulær indgift.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet: Der findes ingen karcinogenicitetsdata for interferon beta-1a, hverken for dyr eller mennesker.

Kronisk toksicitet: I et 26-ugers gentagen dosis toksicitetsstudie i rhesusaber med intramuskulær administration én gang ugentlig, og givet i kombination med en anden immunmodulerende substans, et anti-CD40 ligand monoklonalt antistof, blev der ikke påvist noget immunrespons over for interferon beta-1a, og der var ingen tegn på toksicitet.

Lokal tolerance: intramuskulær irritation er ikke evalueret hos forsøgsdyr efter gentagne intramuskulære injektioner på samme injektionssted.

Mutagenicitet: Begrænsede, men relevante test for mutagenicitet er gennemført. Resultaterne har været negative.

Nedsat fertilitet: Hos rhesusaber er der foretaget undersøgelser over fertilitet og fosterudvikling med et interferon, der er beslægtet med interferon beta-1a. Ved meget høje doser observeredes der anovulatoriske og abortfremkaldende virkninger hos forsøgsdyrene. Lignende dosis-afhængige virkninger på reproduktionen er også observeret med andre former af alfa og beta interferoner. Ingen teratogene virkninger eller virkninger på fosterudviklingen er observeret, men den tilgængelige information om virkningerne af interferon beta-1a i peri- og postnatal perioden er begrænset.

Der findes ingen information om virkningerne af interferon beta-1a på fertiliteten hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat trihydrat
Eddikesyre, krystalliseret
Argininhydrochlorid
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

MÅ IKKE NEDFRYSES.

Avonex kan opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.
Opbevares i den originale yderpakning (forseglet plastbakke) for at beskytte mod lys (se pkt. 6.5).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml fyldt glassprøjte (Type I) med hætte (af en type der viser, om den er ubrudt) og stempelprop (bromobutyl), indeholdende 0,5 ml opløsning.

Pakningens størrelse: én pakke med fire eller tolv fyldte sprøjter af 0,5 ml. Hver sprøjte er pakket i en forseglet plastbakke, der også indeholder én injektionskanyle til intramuskulær anvendelse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

AVONEX leveres som brugsklar injektionsvæske i en fyldt sprøjte.

Når AVONEX i den fyldte sprøjte er taget ud af køleskabet – lad den opvarme til stuetemperatur (15 °C - 30 °C) i cirka 30 minutter.

Anvend ikke anden varmekilde såsom varmt vand til at opvarme AVONEX 30 mikrogram injektionsvæsken.

Injektionsvæsken inspiceres, og hvis den indeholder partikler, eller hvis den ikke er klar og farveløs, må den fyldte sprøjte ikke anvendes. Injektionskanylen til intramuskulær injektion er vedlagt. Opløsningen indeholder ingen konserveringsmidler. Hver fyldt sprøjte indeholder kun én enkelt dosis AVONEX. En eventuel ubrugt rest i sprøjten kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. marts 1997
Dato for seneste fornyelse: 13. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt engangspen indeholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon beta-1a i 0,5 ml opløsning.

Koncentrationen er 30 mikrogram per 0,5 ml.

Ifølge Verdenssundhedsorganisationen WHO International Standard for interferon, indeholder 30 mikrogram AVONEX 6 millioner IE antiviral aktivitet. Aktiviteten ifølge andre standarder kendes ikke.

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til injektion i fyldt pen.

Klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AVONEX er indiceret til voksne til behandling af

- patienter, som har diagnosen atakvis multipel sklerose (MS). I kliniske studier er dette defineret som to eller flere akutte angreb inden for de seneste 3 år uden tegn på fortsat progression mellem angrebene. AVONEX bremser handikapudviklingen og reducerer antallet af angreb.
- patienter, som har haft ét angreb med en aktiv inflammatorisk proces, som behøver intravenøs steroid behandling, hvis anden differentialdiagnose er udelukket, og patienten vurderes at være i høj risiko for at udvikle klinisk sikker multipel sklerose (se pkt. 5.1)

AVONEX bør seponeres hos patienter, der udvikler progressiv MS.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Voksne: Den anbefalede dosis til behandling af MS er 30 mikrogram (0,5 ml opløsning), indgivet ved intramuskulær (i.m.) injektion én gang ugentligt (se pkt. 6.6).

Titring: Det er muligt at titrere ved behandlingsstart, hvilket kan reducere forekomsten og sværhedsgraden af influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8).

Titring kan udføres med fyldt sprøjte ved at gradvis at øge den ugentlige dosis fra behandlingsstart med ¼ dosis, indtil fuld dosis (30 mikrogram/uge) er nået efter fire uger.

Et alternativt titreringsskema kan udføres med omtrent ½ dosis én gang ugentligt hvorefter der øges til fuld dosis. For at opnå adækvat virkning bør en dosis på 30 mikrogram én gang ugentligt nås og opretholdes efter den indledende titreringsperiode.

Patienterne kan begynde at bruge AVONEX PEN, når den fulde dosis er opnået. Før injektionen og i op til 24 timer efter hver injektion, anbefales det at tage et analgetikum med antipyretisk virkning for at begrænse de influenzalignende symptomer, der opstår i forbindelse med injektion af AVONEX. Disse symptomer optræder sædvanligvis i løbet af de første måneders behandling.

Pædiatrisk population:

AVONEX's sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 10 til 18 år er endnu ikke helt klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

AVONEX's sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ældre: Kliniske studier omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at påvise, hvorvidt de responderer forskelligt fra yngre patienter. På grund af det aktive stofs clearancemetode er der ingen teoretiske grunde til at kræve dosisjustering hos ældre.

På indeværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang tid patienterne bør behandles. Patienter bør evalueres klinisk efter to års behandling, og beslutning om fortsat behandling bør tages på individuel basis af den behandlende læge. Behandlingen bør seponeres, hvis patienten udvikler kronisk progressiv MS.

AVONEX PEN er en fyldt pen beregnet til éngangsbrug, og den bør kun anvendes efter der er givet tilstrækkelig undervisning i brugen.

Det anbefalede sted for intramuskulær injektion med AVONEX PEN er den store, forreste lårmuskel. Injektionsstedet bør skifte ugentligt. Følg vejledningen i indlægssedlen til administration af AVONEX vha. AVONEX PEN.

4.3 Kontraindikationer

- Patienter med en anamnese med overfølsomhed overfor naturligt eller rekombinant interferon beta eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med nuværende alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

AVONEX bør administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressive lidelser. Dette gælder især patienter, der tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Det er kendt, at depression og selvmordstanker optræder hyppigere hos patienter med MS og i forbindelse med anvendelse af interferon. Patienterne bør rådes til straks at rapportere ethvert tegn på depression og/eller selvmordstanker til den behandlende læge.

Patienter, der viser symptomer på depression, bør overvåges nøje under behandlingen og behandles efter vanlig praksis. Ophør af behandling med AVONEX bør overvejes (se også pkt. 4.3 og 4.8).

AVONEX bør administreres med forsigtighed til patienter med en anamnese med krampeanfald, og til patienter der modtager behandling med antiepileptika. Dette gælder især, hvis deres epilepsi er utilstrækkeligt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved brug af AVONEX til patienter med stærkt nedsat nyre- og leverfunktion, og til patienter med stærkt nedsat knoglemarvsfunktion.

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder fatale tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon beta-produkter. Hændelser er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen fra flere uger til flere år efter start af behandling med interferon beta. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer i centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der tyder på TMA, omfatter nedsat trombocytal, øget serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrygningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrygningspræparater og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, kræves der prompte behandling (idet udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af AVONEX anbefales.

Nefrotisk syndrom: Der er indberettet tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder kollaberende fokal segmental glomerulosklerose (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) i forbindelse med behandling med interferon beta-præparater. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan opstå efter flere års behandling med interferon beta. Det anbefales regelmæssigt at monitorere for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion, især hos patienter med høj risiko for nyresygdom. Hurtig behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af AVONEX bør overvejes.

Lever-skade, inklusive forhøjede serum leverenzymniveauer, hepatitis, autoimmun hepatitis og leversvigt, er efter markedsføringen blevet rapporteret i forbindelse med interferon beta (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde forekom disse reaktioner, hvor der blev anvendt andre lægemidler, der er blevet associeret med leverbeskadigelse. Muligheden for additive virkninger af lægemidler eller andre hepatotoksiske stoffer (f.eks. alkohol) er ikke blevet påvist. Patienter bør monitoreres for tegn på leverskade, og der bør udvises forsigtighed, når interferoner anvendes samtidig med andre lægemidler, der associeres med leverskade.

Patienter med hjertesygdomme, såsom angina, kongestivt hjertesvigt eller arytmier, bør nøje observeres for forværring af deres kliniske tilstand under behandling med AVONEX. Influenzalignende symptomer, der kan forekomme under en behandling med AVONEX, kan være belastende for patienter med underliggende hjerteproblemer.

Afvigende laboratoriefund forekommer i forbindelse med behandling med interferoner. Foruden de laboratorieundersøgelser, der normalt kræves til kontrol af patienter med MS, anbefales derfor under behandling med AVONEX at foretage analyse af hvide blodlegemer inklusiv differentialtælling af hvide blodlegemer og blodplader samt en analyse af blodets kemiske sammensætning, herunder prøver for leverfunktion. Patienter med knoglemarvssuppression kræver muligvis en mere intensiv kontrol af hvide blodlegemer, inklusiv differentialtælling samt analyse af blodplader.

Patienter kan udvikle antistoffer over for AVONEX. Hos nogle af disse patienter kan antistofferne reducere aktiviteten af interferon beta-1a *in vitro* (neutraliserende antistoffer). Neutraliserende antistoffer er forbundet med en reduktion af de biologiske virkninger af AVONEX *in vivo*, og kan medføre en reduktion af klinisk effekt. Det skønnes, at plateauet for dannelsen af neutraliserende antistof nås efter 12 måneders behandling. Data fra patienter, der har været i behandling med AVONEX i op til tre år, tyder på, at ca. 5% til 8% danner neutraliserende antistoffer.

Anvendelsen af skiftende metoder til at måle serum-antistoffer mod interferoner begrænser muligheden for at sammenligne anti-geniciteten mellem de forskellige præparater.

Der er indberettet tilfælde af nekrose ved injektionsstedet efter markedsføring (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for reaktioner ved injektionsstedet bør patienterne rådes til at anvende en aseptisk injektionsteknik og skifte injektionssted efter hver dosis.

Proceduren for selvadministration foretaget af patienten bør gennemgås med jævne mellemrum, især hvis der er opstået reaktioner på injektionsstedet. Hvis patienten oplever læsioner i huden, som kan ledsages af hævelse eller udsivning af væske fra injektionsstedet, bør patienten rådes til at tale med lægen. Hvorvidt behandlingen skal seponeres efter forekomst af et enkelt område med nekrose afhænger af omfanget af nekrose. For patienter, som fortsætter behandlingen med AVONEX, efter der er opstået nekrose ved injektionsstedet, skal administration af AVONEX undgås i det berørte område, indtil det er fuldstændigt ophølet. Hvis der opstår flere læsioner, skal der skiftes injektionssted, eller behandlingen skal seponeres indtil opheling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formaliserede interaktionsstudier hos mennesker.

Interaktionen mellem AVONEX og kortikosteroider eller adrenocorticotrop hormon (ACTH) er ikke undersøgt systematisk. Kliniske afprøvninger indikerer, at patienter med MS kan behandles med AVONEX og kortikosteroider eller ACTH under anfald.

Det har været rapporteret, at interferoner kan reducere aktiviteten af de leverenzymmer, der er afhængige af cytokrom - P450 hos mennesker og dyr. Påvirkningen af den del af lever-metaboliseringen, der er afhængig af cytokrom P-450, er undersøgt hos aber efter indgift af høje doser AVONEX, og der blev ikke observeret ændringer i leverens evne til metabolisering. Der bør udvises forsigtighed, når AVONEX gives i kombination med lægemidler, der har et snævert terapeutisk index og hvis clearance overvejende er afhængig af cytokrom P-450 systemet, f. eks. Visse klasser af antiepileptika og antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er udført fertilitets- og udviklingsstudier hos rhesusaber med et interferon, der er beslægtet med interferon beta-1a. Ved meget høje doser observeredes der anovulatoriske og abortfremkaldende virkninger hos forsøgsdyrene (se pkt. 5.3).

Der findes ingen information om virkningerne af interferon beta-1a på handys fertilitet.

Graviditet

En stor mængde data (mere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta inden undfangelse eller i graviditetens første trimester. Dog er varigheden af eksponering i det første trimester usikker, da data blev indsamlet, mens brug af interferon beta under graviditet var kontraindiceret, og behandlingen sandsynligvis blev seponeret, når graviditeten blev konstateret og/eller bekræftet. Erfaring med eksponering i graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

Baseret på data fra dyrestudier (se pkt. 5.3) kan der være en øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontane aborter hos gravide kvinder eksponeret for interferon beta kan på nuværende tidspunkt ikke evalueres tilstrækkeligt på baggrund af de tilgængelige data, men indtil nu indikerer data ikke en øget risiko.

AVONEX kan anvendes under graviditeten, hvis det er klinisk nødvendigt.

Amning

Begrænset tilgængelig information om udskillelse af interferon beta-1a i modermælk, kombineret med interferon betas kemiske/fysiologiske egenskaber, tyder på, at niveauet af interferon beta-1a, som udskilles i human mælk, er ubetydeligt. Der forventes ingen skadelig påvirkning af nyfødte/spædbørn, der ammes.

AVONEX kan anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen af AVONEX på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger relateret til centralnervesystemet kan hos modtagelige patienter i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Den største hyppighed af bivirkninger forbundet med AVONEX-behandlingen er relateret til influenzalignende symptomer. De hyppigst rapporterede influenzalignende symptomer er muskelsmerter, feber, kulderystelser, svedudbrud, asteni, hovedpine og kvalme. Titration ved behandlingsstart af AVONEX har vist at reducere sværhedsgraden og forekomsten af influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest fremtrædende i starten af en behandling og falder i hyppighed ved fortsat behandling.

Forbigående neurologiske symptomer, der kan ligne attacker, kan optræde efter injektioner. Forbigående episoder med hypertoni og/eller svær muskelsvaghed, der besværliggør frivillige bevægelser, kan forekomme når som helst under behandlingen. Disse episoder er af begrænset varighed og tidsmæssigt relateret til injektionerne og kan vende tilbage efter efterfølgende injektioner. I nogle tilfælde associeres disse symptomer til influenzalignende symptomer.

Bivirkningernes hyppighed udtrykkes i patient-år jævnt for nedenstående kategorier:

Meget almindelig ($\geq 1/10$ patient-år);
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$ patient-år);
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ patient-år);
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ patient-år);
Meget sjælden ($< 1/10.000$ patient-år);
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)..

Patient-tid er summen af individuelle tidsenheder, hvor patienten i studiet er blevet eksponeret for AVONEX, inden patienten oplevede bivirkningen. For eksempel, 100 person-år kunne observeres hos 100 patienter, som var i behandling i ét år eller hos 200 patienter, som var i behandling i et halvt år.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger observeret i studier (kliniske studier og observationsstudier med en opfølgingsperiode, varende fra to til seks år) og andre bivirkninger observeret ved spontan indberetning fra markedet, med ukendt hyppighed.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<p>Undersøgelser</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>nedsat lymfocytal, nedsat leukocytal, nedsat neutrofilal, nedsat hæmatokrit, forhøjet kalium i blodet, forhøjet blod urea-nitrogen</p> <p>nedsat trombocytal</p> <p>vægttab, vægtforøgelse, abnorme leverfunktionstests</p>
<p>Hjerte</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>kardiomyopati, kongestivt hjertesvigt (se pkt. 4.4), palpitationer, arytmie, takykardi</p>
<p>Blod og lymfesystem</p> <p><i>ikke kendt</i></p> <p><i>sjælden</i></p>	<p>pancytopeni, trombocytopeni</p> <p>trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom.*</p>
<p>Nervesystemet</p> <p><i>meget almindelig</i></p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>hovedpine²</p> <p>muskelspasticitet, hypoæstesi</p> <p>neurologiske symptomer, synkope³, hypertoni, svimmelhed, paræstesi, krampeanfald, migræne</p>
<p>Luftveje, thorax og mediastinum</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>sjælden</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>rhinorrhoea</p> <p>dyspnø</p> <p>pulmonal arteriel hypertension[†]</p>
<p>Mave-tarm-kanalen</p> <p><i>almindelig</i></p>	<p>opkastning, diarré, kvalme²</p>

<p>Hud og subkutane væv</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>udslæt, øget svedafsondring, kontusion</p> <p>alopeci</p> <p>angioneurotisk ødem, pruritus, vesikulært udslæt, urticaria, forværring af psoriasis</p>
<p>Knogler, led, muskler og bindevæv</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>muskelkrampe, nakkesmerte, myalgi², artralgi, smerte i ekstremiteter, rygsmerte, muskelstivhed, muskel/knoglestivhed</p> <p>systemisk lupus erythematosus, muskelsvaghed, arthritis</p>
<p>Nyrer og urinveje</p> <p><i>sjælden</i></p>	<p>nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4, "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")</p>
<p>Det endokrine system</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>hypothyroidisme, hyperthyroidisme</p>
<p>Metabolisme og ernæring</p> <p><i>almindelig</i></p>	<p>anoreksi</p>
<p>Infektioner og parasitære sygdomme</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>absces ved injektionssted¹</p>
<p>Vaskulære sygdomme</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>hedeture</p> <p>vasodilatation</p>

<p>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</p> <p><i>meget almindelig</i></p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>influenzalignende symptomer, pyreksi², kulderystelser², svedudbrud²</p> <p>smerte ved injektionssted, erytem ved injektionssted, blå mærker ved injektionssted, asteni², smerte, træthed², ubehag, natlige svedudbrud</p> <p>brændende fornemmelse ved injektionssted</p> <p>reaktion ved injektionssted, inflammation ved injektionssted, cellulitis ved injektionssted¹, nekrose ved injektionssted, blødning ved injektionssted, brystsmerte</p>
<p>Immunsystemet</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chok, overfølsomhedsreaktion (angioødem, dyspnø, urticaria, udslæt, kløende udslæt)</p>
<p>Lever og galdeveje</p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>leversvigt (se pkt. 4.4), hepatitis, autoimmun hepatitis</p>
<p>Det reproduktive system og mammae</p> <p><i>ikke almindelig</i></p>	<p>metroragi, menoragi</p>
<p>Psykiske forstyrrelser</p> <p><i>almindelig</i></p> <p><i>ikke kendt</i></p>	<p>depression (se pkt. 4.4), insomni</p> <p>selvmord, psykose, ængstelse, konfusion, emotionel labilitet</p>

*Klasseetiket til interferon beta-præparater (se pkt. 4.4)

[†]Klasserelateret bivirkning ved interferon-præparater se nedenfor *Pulmonal arteriel hypertension*.

¹Der er rapporter om reaktioner ved injektionsstedet, inklusive smerte, inflammation og meget sjældne tilfælde af absces eller cellulitis, der kan kræve kirurgisk indgriben.

²Hyppigheden af forekomsten er højere ved behandlingens start.

³Synkope kan forekomme efter injektion af AVONEX. Normalt er det en enkeltstående episode, der sædvanligvis forekommer ved behandlingens start og ikke optræder igen ved efterfølgende injektioner.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) for lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Pædiatrisk population

Begrænsede data fra litteraturen, kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring antyder, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge i alderen 10 til under 18 år, der får AVONEX 30 mikrogram i.m. én gang om ugen, stemmer overens med den, der ses hos voksne.

Sikkerhedsinformation opnået fra anvendelse af AVONEX som aktiv komparator i et 96-ugers åbent, randomiseret studie hos pædiatriske patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose i alderen 10 til under 18 år (hvor kun 10% af den samlede studiepopulation var <13 år) viser, at følgende bivirkninger, som er almindelige hos den voksne population, blev indberettet som meget almindelige hos den pædiatriske population i AVONEX-gruppen (n=72): myalgi, smerter i ekstremitet, træthed og artralgi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Eventuelle patienter, der har fået en overdosis, bør dog indlægges til observation på sygehuset og gives passende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferoner, ATC-kode: L03 AB07

Interferoner er en familie af naturligt forekommende proteiner, som produceres af eukaryote celler som reaktion på virusinfektioner og andre biologiske aktivatorer. Interferoner er cytokiner, der formidler antivirale, antiproliferative og immunmodulerende aktiviteter. Der skelnes mellem tre hovedgrupper af interferoner: alfa, beta og gamma. Interferonerne alfa og beta klassificeres som type I-interferoner, og interferon gamma er et type II-interferon. Disse interferoner har overlappende, men dog klart forskellige biologiske virkninger. De kan ligeledes være forskellige med hensyn til, hvor i cellerne, de syntetiseres.

Interferon beta produceres af forskellige celletyper, inklusive fibroblaster og makrofager. Naturlig interferon beta og AVONEX (interferon beta-1a) er glykosylerede og har en enkelt N-bundet kompleks kulhydratfraktion. Det er kendt, at glykosylering af andre proteiner kan påvirke disses stabilitet, aktivitet, biodistribution og halveringstid i blodet. De virkninger af interferon beta, der afhænger af glykosylering, er imidlertid ikke fuldstændigt klarlagt.

Virkningsmekanisme

AVONEX udøver biologisk aktivitet ved at binde sig til specifikke receptorer på overfladen af humane celler. Denne binding starter en kompleks kaskade af intracellulære reaktioner, der fører til ekspression af talrige interferon-inducerede genprodukter og markører. Disse forbindelser omfatter MHC klasse I, Mx protein, 2'/5'-oligoadenylat syntetase, β_2 -mikroglobulin og neopterin. Nogle af

disse forbindelser er blevet målt i serum og i cellulære fraktioner af blod fra patienter behandlet med AVONEX. Efter en enkelt intramuskulær dosis af AVONEX forbliver serumniveauet af disse bestanddele forhøjet i mindst fire dage og op til én uge.

Hvorvidt virkningsmekanismen for AVONEX i MS sker via de samme kanaler som de biologiske virkninger, der er beskrevet herover, vides ikke, da patofysiologien for MS ikke er velbeskrevet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkninger af frysetørret AVONEX i behandlingen af patienter med MS blev påvist i en placebo-kontrolleret afprøvning med 301 patienter med recidiverende MS (AVONEX n=158, placebo n=143) defineret som mindst 2 attacker inden for de seneste 3 år eller mindst ét attack pr. år, hvis sygdomsforløbet havde været kortere end 3 år ved studiestart. Patienter med EDSS på 1,0 – 3,5 ved studiestart blev inkluderede. På grund af undersøgelsens design blev patienterne fulgt i forskellig tid. 150 AVONEX-behandlede patienter gennemførte behandlingen i ét år, og 85 patienter gennemførte behandlingen i to år. I undersøgelsen var den kumulative del af patienter, som udviklede progression af invaliditeten (målt med "Kaplan-Meier life table" analyse) ved slutningen af de to år 35% for patienter i placebo-gruppen og 22% for patienter i AVONEX-gruppen. Progression af invaliditeten blev målt som en stigning i Expanded Disability Status Scale (EDSS) på 1,0 point, bestående over mindst seks måneder. Det blev også vist, at antallet af recidiver blev reduceret med en tredjedel pr. år. Denne sidste kliniske virkning blev observeret efter mere end ét års behandling.

Et dobbeltblindt randomiseret dosis-sammenligningsstudie med 802 patienter med recidiverende MS (AVONEX 30 mikrogram n=402, AVONEX 60 mikrogram n=400) har vist, at der ikke er signifikante forskelle eller trends mellem 30 mikrogram og 60 mikrogram doseringerne af AVONEX på kliniske og generelle MRI parametre.

Virkninger af AVONEX i behandlingen af MS blev også påvist i et randomiseret dobbeltblindt studie med 383 patienter (AVONEX n= 193, placebo n=190) med et enkelt attack af neurologisk dysfunktion associeret med mindst to hjernelæsioner forenelige med MS påvist ved MR skanning. Man observerede en reduktion af risikoen for at få et nyt attack i den gruppe, der blev behandlet med AVONEX. Man så også en effekt på MRI parametrene. Den anslåede risiko for et nyt anfald var 50% over tre år og 39% over to år i placebo-gruppen og 35% (tre år) og 21% (to år) i AVONEX-gruppen. I en post-hoc analyse havde patienter med en baseline MRI med mindst én Gd-forstærket læsion og ni T2 læsioner en to-årig risiko på 56% for at få et nyt attack i placebo-gruppen og 21% i gruppen, der blev behandlet med AVONEX. Imidlertid er virkningen af tidlig behandling med AVONEX uvis selv i denne høj-risiko undergruppe, da studiet hovedsageligt var designet til at bestemme tidspunktet for et nyt anfald frem for langtidsudviklingen af sygdommen. Der findes endnu ikke nogen veletableret definition af høj-risiko patienter, men en konservativ holdning vil være at anvende mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første MRI efterfulgt af mindst én ny T2 eller én ny Gd-forstærket læsion på den efterfølgende MRI foretaget minimum tre måneder efter den første. Imidlertid bør behandling alene overvejes hos patienter med høj risiko for udvikling af MS.

Pædiatrisk population

Begrænsede data om virkning/sikkerhed af AVONEX 15 mikrogram i.m. én gang om ugen (n=8) sammenlignet med ingen behandling (n=8) med opfølgning i 4 år viste resultater i overensstemmelse med resultaterne hos voksne. Der var dog tegn på sygdomsprogression, idet EDSS-scoren i den 4-årige opfølgingsperiode steg hos den gruppe, der fik behandling. Der findes ikke nogen direkte sammenligning med den dosis, der for øjeblikket anbefales til voksne.

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning blev undersøgt som aktiv komparator i 2 kontrollerede kliniske studier hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 18 år med recidiverende-remitterende multipel sklerose (se pkt. 4.2).

I et åbent, randomiseret, aktivkontrolleret studie fik 150 deltagere tilfældigt tildelt behandling i forholdet 1:1 med dimethylfumarat administreret oralt i en dosis på 240 mg to gange dagligt eller

AVONEX administreret i en dosis på 30 µg én gang ugentligt ved intramuskulær (i.m.) injektion i 96 uger.

I ITT-populationen medførte behandling med dimethylfumarat en større andel af patienter uden nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner ved uge 96 i forhold til *baseline* sammenlignet med AVONEX [henholdsvis 12,8% versus 2,8%].

I et dobbeltblindt, aktivkontrolleret dobbelt-dummy-studie fik 215 deltagere tilfældigt tildelt behandling med enten oral fingolimod (0,5 mg én gang dagligt eller 0,25 mg én gang dagligt til patienter, der vejede ≤40 kg) eller AVONEX 30 µg i.m. én gang ugentligt i op til 24 måneder.

Det primære endepunkt, den justerede recidivrate omregnet til årsbasis (ARR) ved uge 96, var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med fingolimod (0,122), sammenlignet med patienter, der fik AVONEX (0,675), udtrykt som en relativ reduktion i ARR ($p < 0,001$) på 81,9%.

Samlet var sikkerhedsprofilen hos patienter, der fik AVONEX i de to kliniske studier, kvalitativt i overensstemmelse med den tidligere observerede sikkerhedsprofil hos voksne patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

AVONEX'farmakokinetiske profil er blevet undersøgt indirekte med en analyse, der måler interferons antivirale aktivitet. Denne analyse begrænses af, at den er følsom for interferon, men mangler specificitet for interferon beta. Alternative analyseteknikker er ikke tilstrækkeligt følsomme.

Efter intramuskulær injektion af AVONEX når det antivirale aktivitetsniveau i serum maksimum mellem fem og femten timer efter injektionen, og det aftager med en halveringstid på ca. ti timer. Med passende justering af absorptions hastigheden fra injektionsstedet er den beregnede biotilgængelighed ca. 40%. Uden justeringer er den beregnede biotilgængelighed større. Subkutan indgift kan ikke substituere intramuskulær indgift.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet: Der findes ingen karcinogenicitetsdata for interferon beta-1a, hverken for dyr eller mennesker.

Kronisk toksicitet: I et 26-ugers gentagen dosis toksicitetsstudie i rhesusaber med intramuskulær administration én gang ugentlig, og givet i kombination med en anden immunmodulerende substans, et anti-CD40 ligand monoklonalt antistof, blev der ikke påvist noget immunrespons over for interferon beta-1a, og der var ingen tegn på toksicitet.

Lokal tolerance: intramuskulær irritation er ikke evalueret hos forsøgsdyr efter gentagne intramuskulære injektioner på samme injektionssted.

Mutagenicitet: Begrænsede, men relevante test for mutagenicitet er gennemført. Resultaterne har været negative.

Nedsat fertilitet: Hos rhesusaber er der foretaget undersøgelser over fertilitet og fosterudvikling med et interferon, der er beslægtet med interferon beta-1a. Ved meget høje doser observeredes der anovulatoriske og abortfremkaldende virkninger hos forsøgsdyrene. Lignende dosisafhængige virkninger på reproduktionen er også observeret med andre former af alfa og beta interferoner. Ingen teratogene virkninger eller virkninger på fosterudviklingen er observeret, men den tilgængelige information om virkningerne af interferon beta-1a i peri- og postnatal perioden er begrænset.

Der findes ingen information om virkningen af interferon beta-1a på fertiliteten hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Argininhydrochlorid
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

MÅ IKKE NEDFRYSES.

AVONEX PEN indeholder en fyldt sprøjte med AVONEX og skal opbevares i køleskab.

Er der ikke noget køleskab til rådighed, kan AVONEX PEN opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.

Opbevar AVONEX PEN i den indre æske for at beskytte den mod lys (se pkt. 6.5).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En fyldt sprøjte med AVONEX er indeholdt i en fjederdrevet injektionspen til éngangsbrug, som kaldes AVONEX PEN. Sprøjten inden i pennen er en 1 ml fyldt sprøjte af glas (type I) med en forsegling, der viser, om den er brudt, og stempelprop (brombutyl), indeholdende 0,5 ml opløsning.

Pakningsstørrelse: Hver AVONEX PEN til éngangsbrug er pakket i en æske med én injektionskanyle og én penhætte. AVONEX PEN fås i pakningsstørrelser på fire eller tolv.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til éngangsbrug: AVONEX PEN indeholder injektionsvæske i en fyldt sprøjte.

Lad AVONEX PEN opvarme til stuetemperatur (15 °C til 30 °C) i cirka 30 minutter, efter den er taget ud af køleskabet.

Anvend ikke anden varmekilde såsom varmt vand til at opvarme AVONEX 30 mikrogram injektionsvæske.

Hver fyldt engangspen indeholder en enkelt dosis AVONEX. Injektionsvæsken kan ses gennem et ovalt vindue på AVONEX PEN. Hvis injektionsvæsken indeholder partikler, eller hvis den ikke er klar og farveløs, må den fyldte pen ikke anvendes. Der er vedlagt en injektionskanyle. Opløsningen indeholder ingen konserveringsmidler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. marts 1997
Dato for seneste fornyelse: 13. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Biogen Inc., 250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA.

Biogen Inc., 5000 Davis Drive, POB 14627, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, USA.

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE



1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram /0,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIV STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon beta-1a

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumacetat trihydrat, krystalliseret eddikesyre, argininhydrochlorid, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Pakning med fire fyldte sprøjter af 0,5 ml injektionsvæske.

Pakning med tolv fyldte sprøjter med 0,5 ml injektionsvæske.

Hver sprøjte er pakket i en forsegleet plastbakke, der også indeholder én injektionskanyle til intramuskulær brug.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intramuskulær injektion.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Avonex kan opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.

MÅ IKKE NEDFRYSES.

Opbevares i den originale yderpakning (forseglet plastbakke) for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/033/003 pakning med 4
EU/1/97/033/004 pakning med 12

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Avonex

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

Interferon beta-1a

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

Anv. før

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intramuskulær injektion.

Læs indlægssedlen inden brug

Opbevares i køleskab.

Avonex kan opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.

MÅ IKKE NEDFRYSES.

Opbevares i den originale yderpakning (forseglet plastbakke) for at beskytte mod lys.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

Interferon beta-1a

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Se indlægsseddel.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
OUTER**



1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen.

Interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIV STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte pen indeholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon-beta-1a i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumacetat trihydrat, krystalliseret eddikesyre, argininhydrochlorid, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

4 fyldte penne. Hver pakke indeholder 1 Avonex pen, injektionskanyle og penhætte.

12 fyldte penne. Hver pakke indeholder 1 Avonex pen, injektionskanyle og penhætte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intramuskulær injektion.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til éngangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

MÅ IKKE NEDFRYSES.

Avonex pen kan opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.

Lysfølsomhed. Opbevar Avonex pen i den originale yderpakning for at beskytte den mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/033/005 pakning med 4
EU/1/97/033/006 pakning med 12

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

avonex pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen.

Interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIV STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte pen indeholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon-beta-1a i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumacetat trihydrat, krystalliseret eddikesyre, argininhydrochlorid, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del af en multipakke. Må ikke sælges separat.

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

Avonex pen, injektionskanyle og penhætte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intramuskulær injektion.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til éngangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

MÅ IKKE NEDFRYSES.

Avonex pen kan opbevares ved stuetemperatur (mellem 15°C og 30°C) i op til én uge.

Lysfølsomhed. Opbevar Avonex pen i den originale yderpakning for at beskytte den mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

avonex pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen.

Interferon beta-1a

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Se indlægsseddel.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

AVONEX 30 mikrogram /0,5 ml injektionsvæske, opløsning (interferon beta-1a) Fyldt sprøjte

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Selv om du har anvendt Avonex tidligere, kan nogle af oplysningerne være blevet ændret.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Avonex til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

(Bemærk)

Denne indlægsseddel ændres løbende.

Hver gang du får en ny pakke medicin, bør du undersøge, om indlægssedlen er blevet opdateret.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge AVONEX
3. Sådan skal du bruge AVONEX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Sådan injicerer du AVONEX

1. Virkning og anvendelse

Hvad er AVONEX

Det aktive stof i Avonex er et protein, der kaldes *interferon beta-1a*. Interferoner er naturlige stoffer, der dannes i kroppen, og som hjælper med til at beskytte dig mod infektioner og sygdomme. Proteinet i Avonex består af nøjagtig samme stoffer som det interferon beta, der findes i menneskets krop.

Hvad bruges AVONEX til

Avonex bruges til behandling af multipel sklerose (MS). Behandling med Avonex kan hjælpe med til at forebygge, at du får det værre, men vil ikke helbrede din MS.

Alle har deres helt egne MS-symptomer. Disse kan omfatte:

- En fornemmelse af at man har dårlig balanceevne eller svimmelhed, gangproblemer, muskelstivhed og muskelkramper, træthed, følelsesløshed i ansigtet, armene eller benene
- Akut eller kronisk smerte, blære- og tarmproblemer, seksuelle problemer og problemer med at se ting
- Vanskelighed ved at tænke og koncentrere sig, depression.

MS har ligeledes tendens til at blusse op fra tid til anden: dette kaldes et attack.

(Bemærk)

Avonex virker bedst, hvis:

- **du tager det på samme tidspunkt**
- **én gang om ugen**
- **regelmæssigt**

Du bør ikke standse din Avonex-behandling uden først at tale med din læge.

Avonex kan hjælpe med til at reducere antallet af dine angreb, og det kan forsinke de invaliderende virkninger af MS. Din læge vil rådgive dig om, hvor længe du kan bruge Avonex, eller hvornår du bør ophøre med at bruge Avonex.

Sådan virker AVONEX

Multipel sklerose forbindes med nervebeskadigelse (i hjerne eller rygsøjle). Ved MS reagerer din krops forsvarssystem imod sit eget myelin – den 'isolering' der omgiver nervefibrene. Når myelinet er beskadiget, bliver meddelelserne mellem hjernen og andre dele af kroppen afbrudt. Det er dette, der forårsager MS-symptomerne. Avonex synes at virke ved at det forhindrer kroppens forsvarssystem i at angribe myelinet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge AVONEX

Brug ikke AVONEX

- **Hvis du er allergisk** over for interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Avonex (angivet i punkt 6)
- **Hvis du lider af svær depression** eller har selvmordstanker.

Du skal straks kontakte en læge, hvis noget af dette gælder for dig.

(Bemærk)

Avonex og allergiske reaktioner. Da Avonex er baseret på et protein, er der en lille risiko for, at der kan optræde en allergisk reaktion.

Mere om depression. Hvis du lider af svær depression eller har selvmordstanker, må du ikke bruge Avonex.

Hvis du lider af depression, kan din læge alligevel ordinere Avonex til dig. Det er imidlertid vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du har haft en depression, eller hvis du har haft lignende problemer, der påvirker dit humør.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Avonex, hvis du har eller tidligere har haft: en depression eller problemer, der påvirker dit humør

- **selvmordstanker.**

Du bør omgående fortælle det til din læge, hvis du får humørændringer, selvmordstanker eller en følelse af ualmindelig tristhed, angst eller ringe selvagtelse.

- **epilepsi** eller andre lidelser med anfald, der ikke er kontrolleret med medicin
- **alvorlige nyre- eller leverproblemer**
- **et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader**, der kan medføre en øget risiko for infektion, blødning eller anæmi

- **hjerterproblemer**, der kan medføre symptomer såsom brystsmerte (*angina*), især efter enhver form for fysisk aktivitet; hævede ankler, kortåndethed (*kongestivt hjertesvigt*); eller uregelmæssige hjerteslag (*arytmi*)
- irritation på et injektionssted, der kan føre til skade på hud og væv (nekrose ved injektionsstedet). Når du er klar til at injicere, skal du nøje følge anvisningerne i punkt 7 ”Sådan injicerer du AVONEX” sidst i denne indlægsseddel. Dette er for at nedsætte risikoen for reaktioner på injektionsstedet.

Kontakt din læge, hvis du har en eller flere af disse tilstande, eller hvis de bliver værre, mens du bruger Avonex.

Under din behandling kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter start af behandling med Avonex. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og funktionen af dine nyrer.

Fortæl din læge, at du bruger Avonex:

- **Hvis du skal have taget en blodprøve.** Avonex kan påvirke blodprøveresultaterne.

(Bemærk)

Sommetider vil det være nødvendigt, at du minder sundhedspersonalet om, at du bliver behandlet med Avonex. Det gælder for eksempel, hvis du skal have ordineret anden medicin, eller hvis du skal have taget en blodprøve, da Avonex kan påvirke den anden medicin eller blodprøveresultatet.

Pædiatrisk population

Avonex bør ikke anvendes til børn og unge, da der er begrænsede data fra brugen af Avonex hos denne population. Avonex bør ikke anvendes til børn under 10 år, da det endnu ikke er klarlagt, om det vil virke på dem, og om det vil være sikkert.

Brug af anden medicin sammen med AVONEX

Fortæl lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, især medicin til behandling af epilepsi eller depression. Avonex kan påvirke den anden medicin eller blive påvirket af den. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelig påvirkning af nyfødte/spædbørn, der ammes. Avonex kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj. Avonex får nogle mennesker til at føle sig svimle. Hvis dette sker for dig, eller hvis du får andre bivirkninger, der kunne påvirke dine evner, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i AVONEX

Denne medicin er i det væsentlige natriumfri. Den indeholder mindre end 23 mg (1 mmol) natrium i hver ugentlige dosis.

3. Sådan skal du bruge AVONEX

Den anbefalede ugentlige dosis er

Én injektion af Avonex, én gang om ugen.

Prøv så vidt muligt at tage Avonex på samme tidspunkt på samme ugedag hver uge.

Hvis du har besluttet at begynde behandlingen med Avonex, vil din læge måske give dig et Avostartclip titreringssæt. Avostartclip sættes på sprøjten og gør det muligt gradvis at øge dosis, når du starter behandling med Avonex, for at reducere de influenzalignende symptomer som visse personer oplever, når de begynder at bruge Avonex. Din læge eller sygeplejerske vil hjælpe dig med at bruge Avostartclip titreringssættet.

(Bemærk)

Start med Avonex

Hvis du ikke har brugt Avonex før, kan din læge have rådet dig til at starte med en lavere dosis, så du kan vænne dig til effekten af Avonex, før du øger til din fulde dosis. Du vil få udleveret et Avostartclip titreringssæt. Avostartclip sættes fast på sprøjten og gør det muligt at give en mindre dosis Avonex ved behandlingsstart. Hver Avostartclip må kun bruges én gang og skal kasseres med den resterende dosis Avonex. Spørg din læge, hvis du ønsker yderligere oplysninger om brugen.

Selvinjektion

Du kan selv injicere Avonex uden hjælp fra din læge, hvis lægen har vist dig, hvordan man gør. Sidst i denne indlægsseddel findes en instruktion i, hvordan du selv foretager injektionen (se punkt 7 *Sådan injicerer du AVONEX*).

Hvis du har svært ved at håndtere sprøjten, så spørg din sygeplejerske eller læge til råds, de kan sikkert hjælpe dig.

(Bemærk)

Sidst i denne indlægsseddel findes der **yderligere oplysninger om, hvordan Avonex injiceres.**

Alternativ kanyle:

Din pakke med Avonex indeholder allerede en kanyle til injektion. Din læge kan ordinere en kortere og tyndere kanyle til dig, afhængigt af din legemstype. Tal med din læge om, hvorvidt dette ville være relevant for dig.

Hvis du har problemer med at håndtere sprøjten, kan du tale med din læge om eventuelt at anvende et sprøjtegreb. Dette er en specielt udviklet holder, der kan gøre det lettere for dig at injicere Avonex.

Hvor længe du skal bruge AVONEX

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du behøver at fortsætte med at bruge Avonex. Det er vigtigt at fortsætte med at bruge Avonex regelmæssigt og ikke at foretage ændringer, medmindre din læge siger, at du skal.

Hvis du har taget for meget AVONEX

Du bør kun tage én injektion Avonex, én gang om ugen. Hvis du har taget mere end én injektion Avonex i en periode på tre dage, **skal du omgående søge råd hos din læge eller apotekspersonalet.**

Hvis du har glemt at tage en injektion

Hvis du glemmer at tage din sædvanlige ugentlige dosis, skal du injicere en dosis, så snart du kan. Lad der derefter gå én uge, inden du igen bruger Avonex. Fortsæt med at tage din Avonex-injektion på denne ”nye” dag hver uge. Hvis der er én bestemt ugedag, hvor du foretrækker at tage Avonex, skal du tale med din læge om, hvordan du kommer tilbage til denne foretrukne ugedag.

Du må ikke tage to injektioner som erstatning for den glemte injektion.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

(Bemærk)

Selv om listen over mulige bivirkninger kan virke foruroligende, er det muligt, at du slet ikke vil få nogen af disse bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Søg læge

Alvorlige allergiske reaktioner

Hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger:

- hævelse af ansigt, læber eller tunge
- åndedrætsbesvær
- udslæt.

Søg omgående læge. Tag ikke mere Avonex, før du har talt med en læge.

Depression

Hvis du får symptomer på depression:

- hvis du føler dig ualmindelig trist, angst eller har ringe selvagtelse.

Søg omgående læge.

Leverproblemer

Hvis du får et eller flere af disse symptomer:

- huden eller det hvide i øjnene bliver gullig (*gulsot*)
- kløe over hele kroppen
- kvalme, opkastning
- huden får let blå mærker.

Søg omgående læge, da disse symptomer kan være tegn på et muligt leverproblem.

Bivirkninger, der er set i kliniske forsøg

(Bemærk)

Bivirkninger, der er set i kliniske forsøg. Disse bivirkninger er bivirkninger, som folk har indberettet, mens Avonex blev afprøvet. Tallene er baseret på, hvor mange mennesker, der sagde, at de havde oplevet disse bivirkninger. Dette giver dig en idé om, hvor stor sandsynligheden er for, at du får lignende bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

- influenzalignende symptomer – hovedpine, muskelsmerte, kulderystelser eller feber: se afsnittet *Influenzalignende symptomer* nedenfor
- hovedpine.

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)

- appetitløshed
- følelse af svaghed og træthed
- søvnbesvær
- depression
- hedeure
- løbende næse
- diarré (*løs afføring*)
- kvalme eller opkastning
- følelseløshed eller prikkende fornemmelse i huden
- udslæt, blå mærker på huden
- øget svedafsondring, natlige svedudbrud
- smerte i muskler, led, arme, ben eller nakke/hals
- muskelkrampe, stivhed i led og muskler
- smerte, blå mærker og rødme ved injektionsstedet
- ændringer i blodprøveværdier. du kan opleve symptomer som træthed, tilbagevendende infektion, uforklarlig dannelse af blå mærker eller blødning.

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)

- hårtab
- ændringer i menstruationscyklussen
- brændende fornemmelse ved injektionsstedet.

Sjældne bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)

- åndedrætsbesvær
- nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle af eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, samt vægtstigning.

Kontakt lægen, da disse symptomer kan være tegn på et nyreproblem.

- Blodpropper i de små blodårer kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomer kan omfatte flere blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarehed. Din læge kan finde ændringer i dit blod eller i funktionen af dine nyrer.

Hvis du har problemer med en eller flere af disse bivirkninger, skal du tale med din læge.

Andre bivirkninger

(Bemærk)

Disse bivirkninger er observeret hos mennesker, der anvendte Avonex; men vi ved ikke, hvor stor sandsynligheden er for, at de vil optræde.

Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj.

- en under- eller overaktiv skjoldbruskkirtel
- nervøsitet eller ængstelse, følelsesmæssig ustabilitet, irrationelle tanker eller hallucinationer (man ser eller hører ting, der ikke er virkelige), forvirring og selvmord
- følelseløshed, svimmelhed, krampeanfald og migræne
- man kan tydeligt mærke sine hjerteslag (*palpitationer*), hurtige eller uregelmæssige hjerteslag, eller hjerteproblemer, der ville have følgende symptomer: en nedsat evne til at dyrke motion, man kan ikke ligge fladt ned i sengen, kortåndethed eller hævede ankler

- leverproblemer som beskrevet ovenfor
- nældefeber- eller vablegnende udslæt, kløe eller forværring af eventuel psoriasis
- hævelse eller blødning ved injektionsstedet, vævsnedbrydning (nekrose) eller brystsmerte efter en injektion
- vægtøgning eller -tab
- ændringer i prøveresultater, herunder ændringer i leverfunktionsprøver
- Pulmonal arteriel hypertension: en sygdom med svær forsnævring af blodkarrene i lungerne, hvilket medfører højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er observeret på forskellige tidspunkter under behandlingen herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandling med interferon beta-præparater.

Hvis du har problemer med en eller flere af disse bivirkninger, skal du tale med din læge.

Virkninger fra injektionen

- **En følelse af at være lige ved at besvime:** din læge vil muligvis give dig din første Avonex-injektion. Den kan få dig til at føle dig svimmel. Muligvis vil du endda besvime. Dette vil dog næppe ske igen.
- **Lige efter en injektion, vil dine muskler måske føles spændte eller meget svage** – næsten som om du får et attack. Dette sker kun sjældent. Det sker kun under selve injektionen, og virkningerne går hurtigt over. Dette kan ske når som helst, efter at behandlingen med Avonex er påbegyndt.
- **Hvis du bemærker irritation eller hudproblemer** efter en injektion, bør du tale med din læge.

Influenzalignende symptomer

(Bemærk)

Tre enkle måder, hvorpå man kan reducere virkningen af influenzalignende symptomer:

- 1. Tag din Avonex-injektion lige inden sengetid.** På denne måde kan du muligvis sove fra bivirkningerne.
- 2. Tag paracetamol eller ibuprofen en halv time inden din Avonex-injektion,** og fortsæt i op til én dag. Tal med din læge eller apoteket om en egnet dosis.
- 3. Hvis du har feber, skal du drikke meget vand,** så du ikke bliver dehydreret.

Efter at de har fået deres Avonex-injektion, føler nogle personer, at de har influenza. Tegnene herpå er:

- hovedpine
- muskelsmerter
- kulderystelser eller feber.

Disse symptomer er faktisk ikke influenza

Du kan ikke smitte andre. Symptomerne er mest almindelige i starten af Avonex-behandlingen. Din læge vil muligvis gradvis øge din dosis, når du starter behandlingen for at reducere forekomsten af influenzalignende symptomer. De influenzalignende symptomer forsvinder gradvis i takt med, at du får dine injektioner.

Børn (i alderen 10 år og derover) og unge

I kliniske forsøg blev nogle bivirkninger indberettet hyppigere hos børn og unge end hos voksne, f.eks. muskelsmerter, smerter i arme eller ben, træthed og ledsmerter.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal lægen eller apotekspersonalet registrere handelsnavn og batchnummer på det produkt, du har fået, i din patientjournal. Du kan eventuelt også selv notere disse oplysninger i tilfælde af, at du skulle blive bedt om at udlevere dem i fremtiden.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning (forseglet plastbakke) for at beskytte mod lys.
Opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C). Må ikke nedfryses.
Avonex kan også opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.

Brug ikke Avonex, hvis du bemærker, at:

- den fyldte sprøjte er gået i stykker.
- plastbakkens forsegling er beskadiget eller åbnet.
- opløsningen er farvet, eller hvis du kan se småpartikler flyde rundt i væsken.
- hættten (der er af en type der viser, om den er brudt) er brudt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AVONEX indeholder:

Aktivt stof: Interferon beta 1a 30 mikrogram/0,5 ml

Øvrige indholdsstoffer: Natriumacetat trihydrat, krystalliseret eddikesyre, argininhydrochlorid, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Avonex injektionsvæske, opløsning, leveres klar til brug

I en pakke med Avonex er der fire eller tolv (fyldte) sprøjter klar til brug. Hver sprøjte indeholder 0,5 ml klar, farveløs væske. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. Hver enkelt sprøjte er emballeret i en forseglet plastbakke. I bakken medfølger endvidere en separat kanyle til selve injektionen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Avonex er fremstillet af

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

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

Du kan få en version af denne indlægsseddel med større skrifttype ved at ringe til den lokale repræsentant.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +385 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

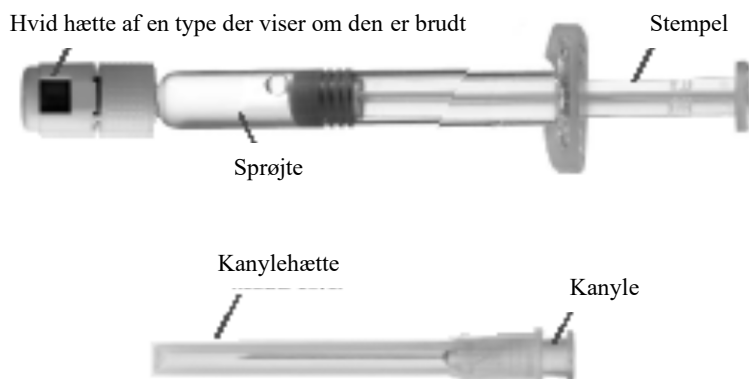
7. Sådan injicerer du AVONEX**Du bør have fået undervisning i, hvordan du injicerer Avonex.**

Disse anvisninger er en hjælp til at huske hvordan. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvor du skal foretage injektionen

- **Avonex injiceres i en muskel**, for eksempel øverst på låret. Injektion af Avonex i ballen anbefales ikke.
- **Brug et nyt injektionssted hver uge.** Dette vil reducere risikoen for irritation af hud og muskel.
- **Brug ikke** steder på huden, der har blå mærker, er ømme eller betændte, eller hvor der er et åbent sår.

Plastbakkens indhold



A. Forberedelse

1. Tag én forsejlet plastbakke ud af køleskabet

- Kontrollér udløbsdatoen på plastbakkens låg. Må ikke anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Riv papirlåget helt af. Kontrollér, at plastbakken indeholder én fyldt sprøjte og én injektionskanyle (se diagrammet “Plastbakkens indhold”).

2. Lad sprøjten varme op

- Lad sprøjten ligge ved stuetemperatur i en halv time. Det gør injektionen mere behagelig, end hvis den kom direkte ud af køleskabet.

Tip: Brug ikke eksterne varmekilder såsom varmt vand til at opvarme sprøjten.

3. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe, og tør dem.

4. Hav spritservietter og hæfteplaster parat (medfølger ikke), hvis du har brug for dem.

Find en ren, hård bordplade, hvor de enkelte dele, du skal bruge til injektionen, kan lægges frem. Læg plastbakken på bordet.

B. Klargøring af injektionsvæsken

1. Kontrollér væsken i sprøjten

Den bør være klar og farveløs. Hvis opløsningen er grumset, farvet eller indeholder flydende småpartikler, må den fyldte sprøjte ikke bruges.

2. Tag sprøjtehætten af



Sprøjten har en hvid hætte af en type der viser, om den er brudt.

Vær sikker på, at hættens er intakt og ikke tidligere er blevet åbnet.

Hvis det ser ud som om, den tidligere er blevet åbnet, må sprøjten ikke anvendes.

Hold sprøjten, så den hvide hætte vender opad.

Bøj hættens vinkelret på sprøjten, indtil den knækker af.

Rør ikke ved sammenkoblingsporten.

Skub ikke på stemplet.



3 Sæt kanylen fast

Pak kanylen ud, så sammenkoblingsporten blottes. Lad hættten blive på.

Sæt kanylen fast på sprøjten.

Drej den i retning med uret, indtil den låses på plads.

Tip: Sørg for, at injektionskanylen er sat helt fast i sprøjten, da den ellers kan lække.

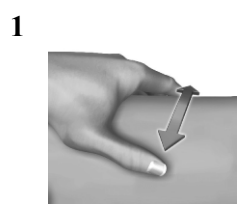
Hvis du har fået anbefalet gradvis at øge din Avonex dosis, kan det være nødvendigt at bruge Avostartclip titreringssættet, din læge har udleveret til dig. For yderligere information tal med din læge.

Træk derefter kanylens plastikhætte af. Den må ikke drejes.

Tip: Hvis du drejer kanylens hætte for at tage den af, kan du utilsigtet komme til også at tage kanylen af.



C. Injektion



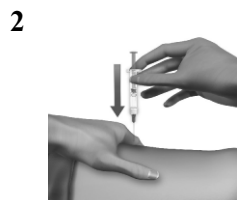
1

Rens og stræk huden ved injektionsstedet

Brug om nødvendigt en spritserviet til at rense huden ved det valgte injektionssted. Lad huden tørre.

Med den ene hånd strækkes huden rundt om injektionsstedet.

Slap af i musklen.



2

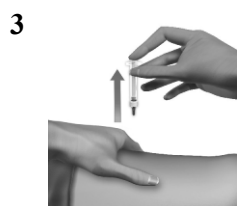
Foretag injektionen

Stik injektionskanylen gennem huden og ind i musklen **med et hurtigt dart-lignende indstik** i en vinkel på 90°.

Kanylen skal trænge helt ind.

Tryk langsomt stemplet ind, indtil sprøjten er tom.

Hvis du bruger sprøjten med Avostartclip, får du en mindre dosis Avonex. Sprøjten tømmes ikke.



3

Træk kanylen ud

Hold huden stram, eller klem på huden rundt om injektionsstedet, og træk kanylen ud.

Hvis du bruger spritservietter, hold da en spritserviet på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et hæfteplaster på injektionsstedet.



Korrekt bortskaffelse af affaldet

Når du er færdig med injektionen, anbringes kanylen, og sprøjte i en særlig beholder (beregnet til skarpe genstande); ikke sammen med almindeligt affald.

Hvis du har brugt Avostartclip, skal sprøjten (og Avostartclip) smides ud bagefter. Den ubrugte dosis Avonex **må ikke** anvendes.

Papir og brugte servietter kan smides i en almindelig skraldespand.

Indlægsseddel: Information til brugeren

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen.
(interferon beta-1a)
Fyldt pen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Selv om du har anvendt Avonex tidligere, kan nogle af oplysningerne være blevet ændret.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Avonex til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

(Bemærk)

Denne indlægsseddel ændres løbende.
Hver gang du får en ny pakke medicin, bør du undersøge, om indlægssedlen er blevet opdateret.

(Bemærk)

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge AVONEX
3. Sådan skal du bruge AVONEX PEN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Sådan injicerer du vha. AVONEX PEN

1. Virkning og anvendelse

(Bemærk)

Avonex virker bedst, når du tager det:

- på samme tidspunkt
- én gang om ugen
- regelmæssigt

Stop ikke behandlingen med Avonex uden at tale med din læge.

Hvad er Avonex

Avonex Pen anvendes til injektion af Avonex. Det aktive stof i Avonex er et protein, der kaldes *interferon beta-1a*. Interferoner er naturlige stoffer, der dannes i kroppen, og som hjælper med til at beskytte dig mod infektioner og sygdomme. Proteinet i Avonex består af nøjagtig samme stoffer som det interferon beta, der findes i menneskets krop.

Hvad bruges AVONEX til

Avonex bruges til behandling af multipel sklerose (MS). Behandling med Avonex kan hjælpe med til at forebygge, at du får det værre, men vil ikke helbrede din MS.

Alle har deres helt egne MS-symptomer. Disse kan omfatte:

- En fornemmelse af at man har dårlig balanceevne eller svimmelhed, gangproblemer, muskelstivhed og muskelkramper, træthed, følelsesløshed i ansigtet, armene eller benene
- Akut eller kronisk smerte, blære- og tarmproblemer, seksuelle problemer og problemer med at se ting
- Vanskelighed ved at tænke og koncentrere sig, depression.

MS har ligeledes tendens til at blusse op fra tid til anden: dette kaldes et attack.

Avonex kan hjælpe med til at reducere antallet af dine attacker, og det kan forsinke de invaliderende virkninger af MS. Din læge vil rådgive dig om, hvor længe du kan bruge Avonex, eller hvornår du bør ophøre med at bruge Avonex.

Sådan virker AVONEX

Multipel sklerose forbindes med nervebeskadigelse (i hjerne eller rygsøjle). Ved MS reagerer din krops forsvarssystem imod sit eget myelin – den ‘isolering’ der omgiver nervefibrene. Når myelinet er beskadiget, bliver meddelelserne mellem hjernen og andre dele af kroppen afbrudt. Det er dette, der forårsager MS-symptomerne. Avonex synes at virke ved at det forhindrer kroppens forsvarssystem i at angribe myelinet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge AVONEX

(Bemærk)

Avonex og allergiske reaktioner

Da Avonex er baseret på et protein, er der en lille risiko for, at der kan optræde en allergisk reaktion.

Mere om depression.

Hvis du lider af svær depression eller har selvmordstanker, må du ikke bruge Avonex. Hvis du lider af depression, kan din læge alligevel ordinere Avonex til dig. Det er imidlertid vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du har haft en depression, eller hvis du har haft lignende problemer, der påvirker dit humør.

Brug ikke AVONEX

- Hvis du er allergisk over for interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Avonex (angivet i punkt 6)
- Hvis du lider af svær depression eller har selvmordstanker.

Du skal straks kontaktes af en læge, hvis noget af dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil måske tage prøver for at følge din nyrefunktion.

Kontakt lægen, før du bruger Avonex, hvis du har eller tidligere har haft:

- en depression eller problemer, der påvirker dit humør
- selvmordstanker.

Du bør omgående fortælle det til din læge, hvis du får humørændringer, selvmordstanker eller en følelse af ualmindelig tristhed, angst eller ringe selvtværelse.

- epilepsi eller andre lidelser med anfald, der ikke er kontrolleret med medicin
- alvorlige nyre- eller leverproblemer

- **et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader**, der kan medføre en øget risiko for infektion, blødning eller anæmi
- **hjerteproblemer**, der kan medføre symptomer såsom brystsmerte (*angina*), især efter enhver form for fysisk aktivitet; hævede ankler, kortåndethed (*kongestivt hjertesvigt*); eller uregelmæssige hjerteslag (*arytmi*)
- irritation på et injektionssted, der kan føre til skade på hud og væv (nekrose ved injektionsstedet). Når du er klar til at injicere, skal du nøje følge anvisningerne i punkt 7 "Sådan injicerer du med AVONEX PEN" sidst i denne indlægsseddel. Dette er for at nedsætte risikoen for reaktioner på injektionsstedet.

Kontakt din læge, hvis du har en eller flere af disse tilstande, eller hvis de bliver værre, mens du bruger Avonex.

Under din behandling kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter start af behandling med Avonex. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og funktionen af dine nyrer.

Fortæl din læge, at du bruger Avonex:

- **Hvis du skal have taget en blodprøve.** Avonex kan påvirke blodprøveresultaterne.

(Bemærk)

Sommetider vil det være nødvendigt, at du minder sundhedspersonalet om, at du bliver behandlet med Avonex. Det gælder for eksempel, hvis du skal have ordineret anden medicin, eller hvis du skal have taget en blodprøve, da Avonex kan påvirke den anden medicin eller blodprøveresultatet.

Pædiatrisk population

Avonex bør ikke anvendes til børn og unge, da der er begrænsede data fra brugen af Avonex hos denne population. Avonex bør ikke anvendes til børn under 10 år, da det endnu ikke er klarlagt, om det vil virke på dem, og om det vil være sikkert.

Brug af anden medicin sammen med AVONEX

Fortæl din læge, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, især medicin til behandling af epilepsi eller depression, Avonex kan påvirke den anden medicin eller blive påvirket af den. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelig påvirkning af nyfødte/spædbørn, der ammes. Avonex kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj. Avonex får nogle mennesker til at føle sig svimle. Hvis dette sker for dig, eller hvis du får andre bivirkninger, der kunne påvirke dine evner, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Avonex

Denne medicin er i det væsentlige natriumfri. Den indeholder mindre end 23 mg (1 mmol) natrium i hver ugentlige dosis.

3. Sådan skal du bruge AVONEX PEN

(Bemærk)

Du kan finde flere oplysninger om, hvordan du injicerer vha. Avonex Pen bag på denne indlægsseddel.

Den anbefalede ugentlige dosis

Én injektion med Avonex Pen, én gang om ugen.

Tilstræb så vidt muligt at tage Avonex på samme tidspunkt på samme ugedag hver uge.

Selvinjektion

Du kan selv injicere Avonex vha. Avonex Pen uden hjælp fra din læge, hvis lægen har vist dig, hvordan du gør. Sidst i denne indlægsseddel findes en instruktion i, hvordan du selv foretager injektionen (se punkt 7, Sådan injicerer du vha. Avonex Pen).

Hvis du har svært ved at håndtere Avonex Pen, så spørg din læge til råds, han eller hun kan sikkert hjælpe dig.

Hvor længe du skal bruge AVONEX

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du behøver at fortsætte med at bruge Avonex. Det er vigtigt at fortsætte med at bruge Avonex regelmæssigt og ikke at foretage ændringer, medmindre din læge siger, at du skal.

Hvis du har taget for meget AVONEX

Du må kun injicere med én Avonex Pen, én gang om ugen. Hvis du har taget mere end én Avonex Pen inden for en periode på tre dage, **skal du omgående søge kontakte din læge eller apotekpersonalet.**

Hvis du har glemt at tage en injektion

Hvis du glemmer at tage din sædvanlige ugentlige dosis, skal du injicere en dosis, så snart du kan. Lad der gå én uge, før du bruger Avonex Pen igen. Fortsæt med at tage Avonex-injektion på denne ”nye” dag hver uge. Hvis der er én bestemt ugedag, hvor du foretrækker at tage Avonex, skal du tale med din læge om, hvordan du kommer tilbage til denne foretrukne ugedag. Du må ikke tage to injektioner som erstatning for den glemte injektion.

4. Bivirkninger

(Bemærk)

Selv om listen over bivirkninger kan virke foruroligende, er det muligt, at du slet ikke vil få nogen af disse bivirkninger.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Søg læge

Alvorlige allergiske reaktioner

Hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger:

- hævelse af ansigt, læber eller tunge

- åndedrætsbesvær
- udslæt.

Søg omgående læge. Tag ikke mere Avonex, før du har talt med en læge.

Depression

Hvis du får symptomer på depression:

- hvis du føler dig ualmindelig trist, angst eller har ringe selvagtelse.

Søg omgående læge.

Leverproblemer

Hvis du får et eller flere af disse symptomer:

- huden eller det hvide i øjnene bliver gullig (*gulsot*)
- kløe over hele kroppen
- kvalme, opkastning
- huden får let blå mærker.

Søg omgående læge, da disse symptomer kan være tegn på et muligt leverproblem.

Bivirkninger, der er set i kliniske forsøg

(Bemærk)

Bivirkninger, der er set i kliniske forsøg. Disse bivirkninger er bivirkninger, som folk har indberettet, mens Avonex blev afprøvet. Tallene er baseret på, hvor mange mennesker, der sagde, at de havde oplevet disse bivirkninger. Dette giver dig en idé om, hvor stor sandsynligheden er for, at du får lignende bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere*)

- influenzalignende symptomer – hovedpine, muskelsmerte, kulderystelser eller feber: se afsnittet *Influenzalignende symptomer* nedenfor
- hovedpine.

Almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere*)

- appetitløshed
- følelse af svaghed og træthed
- søvnbesvær
- depression
- hedeture
- løbende næse
- diarré (*løs afføring*)
- kvalme eller opkastning
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i huden
- udslæt, blå mærker på huden
- øget svedafsondring, natlige svedudbrud
- smerte i muskler, led, arme, ben eller nakke/hals
- muskelkramper, stivhed i led og muskler
- smerte, blå mærker og rødme ved injektionsstedet
- ændringer i blodprøveværdier. du kan opleve symptomer som træthed, tilbagevendende infektion, uforklarlig dannelse af blå mærker eller blødning.

Ikke almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere*)

- hårtab
- ændringer i menstruationscyklussen
- brændende fornemmelse ved injektionsstedet.

Sjældne bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere*)

- åndedrætsbesvær

- nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle af eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, samt vægtstigning.**Kontakt lægen, da disse symptomer kan være tegn på et muligt nyreproblem.**
- Blodpropper i de små blodårer kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomer kan omfatte flere blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge kan finde ændringer i dit blod eller i funktionen af dine nyrer.

Hvis du har problemer med en eller flere af disse bivirkninger, skal du tale med din læge.

Andre bivirkninger

(Bemærk)

Disse bivirkninger er observeret hos mennesker, der anvendte Avonex; men vi ved ikke, hvor stor sandsynligheden er for, at de vil optræde.

Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj.

- en under- eller overaktiv skjoldbruskkirtel
- nervøsitet eller angstelse, følelsesmæssig ustabilitet, irrationelle tanker eller hallucinationer (man ser eller hører ting, der ikke er virkelige), forvirring og selvmord
- følelsesløshed, svimmelhed, krampeanfald og migræne
- man kan tydeligt mærke sine hjerteslag (*palpitationer*), hurtige eller uregelmæssige hjerteslag, eller hjerteproblemer, der ville have følgende symptomer: en nedsat evne til at dyrke motion, man kan ikke ligge fladt ned i sengen, kortåndethed eller hævede ankler
- leverproblemer som beskrevet ovenfor
- nældefeber- eller vablegnende udslæt, kløe eller forværring af eventuel psoriasis
- hævelse eller blødning ved injektionsstedet, vævsnedbrydning (nekrose) eller brystsmerte efter en injektion
- vægtøgning eller -tab
- ændringer i prøveresultater, herunder ændringer i leverfunktionsprøver
- Pulmonal arteriel hypertension: en sygdom med svær forsnævring af blodkarrene i lungerne, hvilket medfører højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er observeret på forskellige tidspunkter under behandlingen herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandling med interferon beta-præparater.

Hvis du har problemer med en eller flere af disse bivirkninger, skal du tale med din læge.

Virksomheder fra injektionen

- **En følelse af at være lige ved at besvime:** din læge vil muligvis give dig din første Avonex-injektion. Den kan få dig til at føle dig svimmel. Muligvis vil du endda besvime. Dette vil dog næppe ske igen.
- **Lige efter en injektion, vil dine muskler måske føles spændte eller meget svage** – næsten som om du får et attack. Dette sker kun sjældent. Det sker kun under selve injektionen, og virkningerne går hurtigt over. Dette kan ske når som helst, efter at behandlingen med Avonex er påbegyndt.
- **Hvis du bemærker irritation eller hudproblemer** efter en injektion, bør du tale med din læge.

Influenzalignende symptomer

(Bemærk)

Tre enkle måder, hvorpå man kan reducere virkningen af influenzalignende symptomer:

1. **Tag din Avonex Pen lige inden sengetid.** På denne måde kan du muligvis sove fra bivirkningerne.
2. **Tag paracetamol eller ibuprofen en halv time inden din Avonex Pen-injektion, og fortsæt** med at tage det i op til ét døgn. Tal med din læge eller apotek om en egnet dosis.
3. **Hvis du har feber, skal du drikke meget vand,** så du ikke bliver dehydreret.

Efter at de har fået deres Avonex-injektion, føler nogle personer, at de har influenza. Tegnene herpå er:

- hovedpine
- muskelsmerter
- kulderystelser eller feber.

Disse symptomer er faktisk ikke influenza

Du kan ikke smitte andre. Symptomerne er mest almindelige i starten af Avonex-behandlingen. De influenzalignende symptomer forsvinder gradvis i takt med, at du får dine injektioner.

Børn (i alderen 10 år og derover) og unge

I kliniske forsøg blev nogle bivirkninger indberettet hyppigere hos børn og unge end hos voksne, f.eks. muskelsmerter, smerter i arme eller ben, træthed og ledsmerter.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal lægen eller apotekspersonalet registrere handelsnavn og batchnummer på det produkt, du har fået, i din patientjournal. Du kan eventuelt også selv notere disse oplysninger i tilfælde af, at du skulle blive bedt om at udlevere dem i fremtiden.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Avonex Pen indeholder en fyldt sprøjte med Avonex. Opbevar pennen i den originale yderpakning for at beskytte den mod lys.

Opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C). Må ikke nedfryses.

Avonex Pen kan også opbevares ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 30 °C) i op til én uge.

Brug ikke Avonex pen, hvis du bemærker, at:

- Pennen er knækket.
- Opløsningen er farvet, eller du kan se partikler flyde rundt i væsken.
- Forseglingen på hættten er brudt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AVONEX PEN indeholder:

Aktivt stof: Interferon beta-1a. 0,5 ml indeholder 30 mikrogram.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumacetat trihydrat, krystalliseret eddikesyre, argininhydrochlorid, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

Hvad din AVONEX PEN-pakke indeholder

Hver pakke indeholder én Avonex Pen, én kanyle og én penhætte. Avonex Pen indeholder en fyldt sprøjte med Avonex og bør kun bruges efter tilstrækkelig undervisning. Avonex Pen leveres i pakker på fire eller tolv til injektioner i én eller tre måneder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Avonex er fremstillet af

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

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

Du kan få en version af denne indlægsseddel med større skrifttype ved at ringe til den lokale repræsentant.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +385 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

Malta

Pharma. MT Ltd.
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

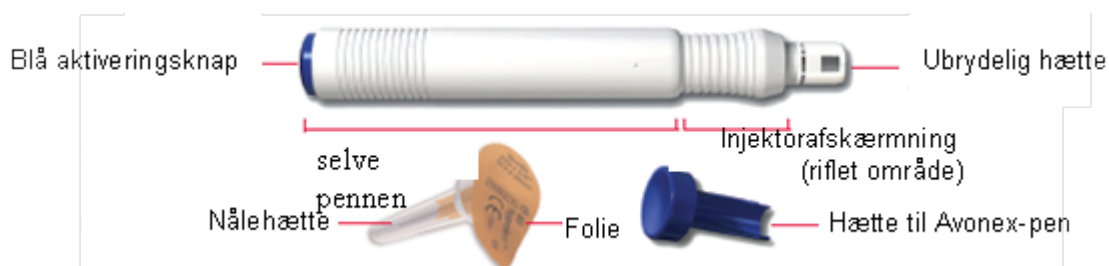
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

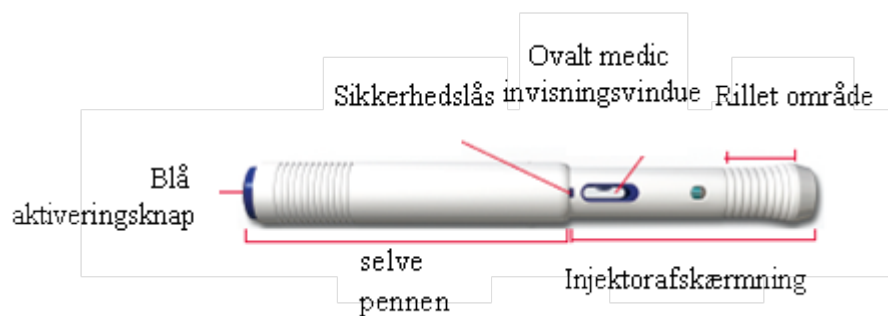
7. Sådan injicerer du med AVONEX PEN

Avonex Pen (éngangsbrug)

Pakkens indhold – Avonex Pen, kanyle og Avonex Penhætte



Avonex Pen – klargjort til injektion



Avonex Pen - efter injektion (klar til bortskaffelse)



Du bør have fået undervisning i, hvordan du bruger Avonex Pen.

Disse anvisninger er en hjælp til at huske hvordan. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvor du skal foretage injektionen

Brug et nyt injektionssted hver uge

Det bedste område er den store, forreste lårmuskel.
Skift mellem venstre og højre lår.
Skriv ned, hvor du har foretaget injektionen hver uge.



- **Avonex injiceres i en muskel.** Det bedste område er den **store, forreste lårmuskel** som vist på billedet ovenfor. Injektion i ballen anbefales ikke.
- **Brug et nyt injektionssted hver uge.** Dette vil reducere risikoen for irritation af hud og muskel.
- **Brug ikke** steder på huden, der har blå mærker, er ømme eller betændte, eller hvor der er et åbent sår.

A. Forberedelse

1. Tag én Avonex Pen ud af køleskabet

Kontrollér at pakken indeholder én Avonex Pen, én kanyle og én penhætte.

Ryst ikke Avonex Pennen.

Kontrollér udløbsdatoen på Avonex Pen-etiketten.
Brug ikke pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet.

2. Lad Avonex Pen blive tempereret

Lad den ligge ved stuetemperatur i en halv time.

Det gør injektionen mere behagelig, end hvis pennen bruges direkte fra køleskabet.

Tip: Brug ikke eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at opvarme Avonex Pen.

3. Vask hænderne grundigt med sæbe og vand, og tør dem.

4. Hav spritservietter og hæfteplaster klar (medfølger ikke), hvis du har brug for det.

5. Find en ren, hård bordplade, hvor de enkelte dele, du skal bruge til injektionen, kan lægges frem.

B. Klargøring af Avonex Pen



1 Tag forseglingen af

Kontrollér, at forseglingen er intakt og ikke har været åbnet. Anvend ikke Avonex Pennen, hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

- Hold Avonex Pennen, så forseglingen peger opad.
- **Bøj forseglingen i en ret vinkel, til den går af.**
- **Rør ikke den blottede glasspids.**

Tip: Læg pennen på bordet, inden du starter på trin nr. 2.



2 Påsætning af kanyle

- Avonex Pen er udformet til kun at fungere med den medfølgende kanyle
- **Træk foliet af** fra bunden af kanylehætten.
- Sæt kanylen på ved at trykke den på glasspidsen. Hold pennen lodret op.
- **Tag ikke kanylehætten af.**
- Drej forsigtigt kanylen med uret, indtil den sidder fast, så samlingen ikke lækker. du får muligvis ikke den fulde dosis, hvis den lækker.

Tip: Kanylehætten fjernes automatisk i trin 3 herunder.



3 Træk injektorafskærmningen ud.

- Hold selve pennen fast med én hånd. Sørg for at kanylehætten peger væk fra dig og andre.
- Med den anden hånd **trækkes injektorafskærmningen (det rillede område) med en hurtig bevægelse op over kanylen**, indtil kanylen er helt dækket.
- **Plastikkanylehætten går af med et "svup".**

Tip: **Tryk ikke** på den blå aktiveringsknap på samme tid.



4 Kontrollér, at injektorafskærmningen dækker helt.

- Kontrollér, at injektorafskærmningen dækker helt. Et lille firkantet vindue er synligt ved siden af det ovale medicinvisningsvindue. Det er sikkerhedslåsen.



5 Kontrollér væsken.

- Se gennem det ovale medicinvisningsvindue. Væsken skal være klar og farveløs.

Anvend ikke pennen, hvis opløsningen er grumset, farvet eller indeholder flydende partikler. Luftbobler er normale.

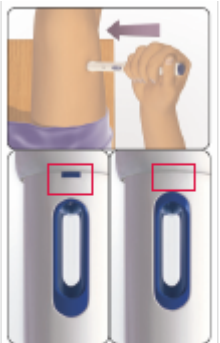
C. Brug af Avonex Pen



1 Rengør injektionsstedet

Brug om nødvendigt en spritserviet til at rense huden på det valgte injektionssted. Lad huden tørre.

Tip: Det bedste område er den store muskel foran på låret.

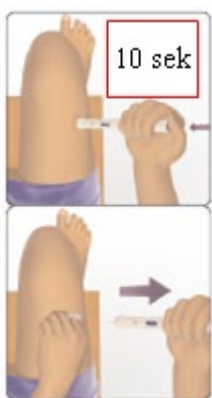


2 Anbring Avonex Pen på huden

- Hold pennen med den ene hånd i en ret vinkel på injektionsstedet. Sørg for, at vinduerne på pennen kan ses.
- Tip: Pas på ikke at trykke for tidligt på den blå aktiveringsknap.

- Tryk pennen med fast hånd mod huden for at **udløse sikkerhedslåsen**.
 - Kontrollér, at sikkerhedslåsen udløses. Det lille firkantede vindues forsvinder. Avonex Pen er nu klar til at injicere.
- Tip: Fortsæt med at holde pennen fast mod huden.

Synlig Sikkerhedslås | Udløst Sikkerhedslås



3 Foretag injektionen

- Tryk med tommelfingeren på den blå aktiveringsknap for at starte injektionen.

Du vil høre et "klik", som angiver, at injektionen er begyndt. **Løft ikke pennen væk fra huden.**

- Fortsæt med at holde pennen mod huden og tæl langsomt til **10 hele sekunder**.
- Efter 10 sekunder trækken pennen lige ud for at fjerne kanylen fra injektionsstedet.
- Tryk på injektionsstedet nogle få sekunder. Hvis der er blod på stedet, skal det tørres af.



4 Kontrollér, at injektionen er foretaget.

- **Kontrollér det runde medicinvisningsvindue.** Vinduet vil være **gult**, når hele dosis er givet.
- Genbrug ikke Avonex Pen. Den er kun til **éngangsbrug**.



5 Bortskaffelse

- Læg penhætten på en flad, hård bordplade
- Tip: **Hold ikke på penhætten.** du kan stikke dig på kanylen.
- Sæt kanylen direkte i penhætten.
 - Tryk med **fast hånd**, indtil du hører et "klik", for at sætte kanylen fast. Det er måske nødvendigt at bruge begge hænder. Når pennen er forseglet, er der ingen risiko for skade.
 - Bortskaf affaldet korrekt. Din læge, sygeplejerske eller apoteket bør instruere dig i, hvordan du bortskaffer din brugte Avonex Pen, f.eks. i en beholder til skarpe genstande.