

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

AVONEX 30 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 30 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a.

Koncentracija je 30 mikrograma po 0,5 ml.

Prema međunarodnom standardu za interferon Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), 30 mikrograma AVONEXA sadrži 6 milijuna IU antivirusne aktivnosti. Nije poznato kakvu bi aktivnost lijek pokazao uporabom drugih standarda.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

AVONEX je indiciran za liječenje

- bolesnika s dijagnozom relapsne multiple skleroze (MS). U kliničkim istraživanjima to je okarakterizirano s dvije ili više akutnih egzacerbacija (relapsa) u zadnje tri godine bez dokaza stalnog napredovanja bolesti između relapsa; AVONEX usporava progresiju onesposobljavanja (invalidnosti) i smanjuje učestalost relapsa.
- bolesnika s jednim demijelinizacijskim događajem i aktivnim upalnim procesom, zbog težine zahtijeva liječenje intravenskim kortikosteroidima, ako je isključena druga dijagnoza i ako je utvrđeno da postojanje visokog rizika za razvoj klinički definirane multiple skleroze (vidjeti dio 5.1).

AVONEX treba prestati davati bolesnicima u kojih se razvio progresivni oblik MS-e.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju ove bolesti.

#### Doziranje

*Odrasli:* Preporučeno doziranje za liječenje relapsne MS-e je 30 mikrograma (0,5 ml otopine), koje se daje jednom tjedno intramuskularnom (i.m.) injekcijom (vidjeti dio 6.6). Nije primijećena dodatna korist od davanja veće doze (60 mikrograma) jednom tjedno.

*Titracija:* Na početku liječenja može se provesti titracija kako bi se kod bolesnika smanjila incidencija i težina simptoma sličnih gripi (vidjeti dio 4.8). Koristeći napunjenu štrcaljku titriranje se može

provesti započinjanjem terapije ¼ doze te tolikim povišenjem doze svaki tjedan postižući tako punu dozu (30 mikrograma/tjedan) u četvrtom tjednu.

Alternativna titracijska shema je započinjanje terapije s približno ½ doze AVONEXA jednom tjedno prije povećanja do pune doze. Nakon početnog titracijskog razdoblja treba postići dozu od 30 mikrograma jednom tjedno i održavati ju kako bi se osigurala odgovarajuća djelotvornost.

Titracijski pribor AVOSTARTCLIP projektiran je samo za uporabu s napunjenom štrcaljkom. Može se koristiti za postizanje povećanja doze za ¼ ili ½. Svaki se AVOSTARTCLIP smije koristiti samo jednom, a zatim ga treba baciti zajedno s ostatkom AVONEXA u štrcaljki.

Za ublažavanje simptoma sličnih gripi povezanih s primjenom AVONEXA savjetuje se davanje antipiretičkog analgetika prije injekcije i sljedećih 24 sata nakon svake injekcije. Ti simptomi obično su prisutni tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja.

*Pedijatrijska populacija:* Sigurnost i djelotvornost AVONEXA u adolescenata u dobi od 12 do 16 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost AVONEXA u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

*Stariji:* Klinička ispitivanja nisu uključila dovoljan broj bolesnika sa 65 godina starosti i više kako bi se utvrdilo imaju li oni drugačiji odgovor na lijek u odnosu na mlađe bolesnike. Međutim, na temelju načina uklanjanja djelatne tvari, nema teoretskih razloga za bilo kakvo prilagođavanje doze kod starijih bolesnika.

### Način primjene

Mjesto davanja intramuskularne injekcije treba mijenjati svaki tjedan (vidjeti dio 5.3).

Liječnici mogu propisati 25 mm, 25 G (gauge) iglu bolesnicima kojima je takva igla prikladnija za primjenu intramuskularne injekcije.

Trenutno još nije poznato koliko dugo treba trajati liječenje ovim lijekom. Nakon dvije godine liječenja treba izvršiti kliničku procjenu učinka liječenja bolesnika, a odluku o produžetku liječenja, na temelju individualnog pristupa svakom pojedinom bolesniku treba donijeti liječnik koji ih je do tog trenutka liječio. Liječenje treba prekinuti u slučaju razvoja kronične progresivne MS-e.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Bolesnici koji u anamnezi imaju preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji trenutno boluju od teških depresija i/ili imaju suicidalne ideje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

AVONEX treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa prethodnim ili trenutnim depresivnim stanjima, posebno kod onih sa prethodnim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.3). Poznata je povećana učestalost depresije i suicidalnih ideja u populaciji s multiplom sklerozom koje su povezane sa

primjenom interferona. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave svom liječniku bilo koji simptom depresije i/ili suicidalnih ideja.

Bolesnike koji pokazuju simptome depresije tijekom liječenja treba pojačano nadzirati i primjereno liječiti. Treba razmotriti i odluku o prekidu terapije AVONEXOM (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.8).

AVONEX treba s osobitom pozornošću davati bolesnicima koji u anamnezi imaju napadaje, bolesnicima koji se liječe antiepilepticima, posebno ako njihova epilepsija nije prikladno kontrolirana antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Davanje AVONEXA treba biti pod nadzorom i osobitom pozornošću u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega i jetre i u bolesnika s teškom mijelosupresijom.

Trombotička mikroangiopatija (TMA): Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajeve. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti s liječenjem AVONEXOM.

Nefrotski sindrom: Slučajevi nefrotskog sindroma s različitim nefropatijama u podlozi, uključujući kolapsnu fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), bolest minimalnih promjena, (engl. *minimal change disease*, MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN) zabilježeni su tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon-beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenima tijekom liječenja, a mogu se pojaviti i nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se periodičko praćenje ranih znakova ili simptoma, npr. edemi, proteinurija i oštećena funkcija bubrega, osobito u bolesnika s većim rizikom od bolesti bubrega. Potrebno je brzo liječenje nefrotskog sindroma i treba se razmotriti prestanak liječenja AVONEXOM.

Usljed primjene interferona beta nakon stavljanja na tržište utvrđeno je oštećenje jetre s povišenim razinama jetrenih enzima u serumu, hepatitisom, autoimunim hepatitisom i zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima ove reakcije su se javile s primjenom drugih lijekova koji su bili povezani s oštećenjem jetre. Mogući zbirni učinci više lijekova ili drugih hepatotoksičnih tvari (na primjer alkohola) nisu utvrđeni. Kod bolesnika treba pratiti znakove oštećenja jetre i uz veliki oprez ukoliko uzimaju interferone istodobno s drugim lijekovima koji su povezani s oštećenjem jetre.

Tijekom liječenja AVONEXOM kod bolesnika sa srčanim bolestima kao što su angina, kongestivno zatajenje srca ili aritmija, treba pažljivo nadzirati pogoršanje njihovog kliničkog stanja. Simptomi slični gripu koji se javljaju pri liječenju AVONEXOM mogu se pokazati stresnim za bolesnike s navedenim srčanim stanjima u podlozi.

Abnormalnosti koje se javljaju u laboratorijskim nalazima povezane su s primjenom interferona. Stoga se, uz uobičajene laboratorijske testove koji se redovno izvode prilikom kontrole bolesnika s MS-om, za bolesnike koji dobivaju AVONEX preporučuje određivanje ukupnog i pojedinačnog broja bijelih krvnih stanica, broja trombocita, biokemijske pretrage krvi, uključujući testove za kontrolu funkcije jetre. Bolesnici s mijelosupresijom zahtijevaju još temeljitiju kontrolu ukupnog broja krvnih stanica s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita.

Bolesnici mogu razviti protutijela na AVONEX. Protutijela u nekih od tih bolesnika mogu smanjiti aktivnost interferona beta-1a *in vitro* (neutralizirajuća protutijela). Neutralizirajuća protutijela povezana su sa smanjenjem bioloških *in vivo* učinaka AVONEXA, a potencijalno sa smanjenom kliničkom djelotvornosti lijeka. Procjenjuje se da se plato incidencije neutralizirajućih protutijela dosegne nakon 12 mjeseci liječenja. Nedavna klinička ispitivanja, tijekom kojih su se kroz tri godine bolesnici liječili AVONEXOM ukazuju na razvoj neutralizirajućih protutijela u približno 5% do 8% bolesnika.

Korištenje različitih metoda za određivanje protutijela na interferone u serumu ograničava mogućnost usporedbe antigeničnosti različitih lijekova.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija na ljudima.

Interakcija AVONEXA s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sustavno ispitivana. Klinička ispitivanja su pokazala da bolesnici s MS-om mogu istodobno primati AVONEX i kortikosteroide ili ACTH tijekom relapsa.

Utvrđeno je da interferoni smanjuju aktivnost citokrom P450-ovisnih enzima u jetri ljudi i životinja. Tijekom ispitivanja učinka visokih doza AVONEXA na metabolizam posredovan putem P450 enzima na majmunima nisu primijećene promjene metaboličke sposobnosti jetre. S osobitom pozornošću treba davati AVONEX u kombinaciji s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks i čije je uklanjanje jako ovisno o jetrenom enzimskom P450 sustavu, primjerice neke skupine antiepileptika i antidepresiva.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) iz registara i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da ne postoji povećani rizik od velikih urođenih anomalija nakon izloženosti interferonu beta prije začeća ili takve izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. No, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja je nepouzđano jer su podaci prikupljeni kada je interferon beta bio kontraindiciran tijekom trudnoće, a liječenje vjerojatno prekidano čim bi se otkrila i/ili potvrdila trudnoća. Iskustva s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo su ograničena.

Na temelju životinjskih ispitivanja (vidjeti dio 5.3) postoji mogućnost povećanog rizika za spontani pobačaj. Rizik za spontani pobačaj u trudnica izloženih interferonu beta ne može se adekvatno procijeniti na temelju postojećih podataka, ali oni zasad ne upućuju na povećani rizik.

U slučaju kliničke potrebe primjena lijeka Avonex može se uzeti u obzir tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Ograničeni dostupni podaci o prijenosu interferona beta-1a u majčino mlijeko zajedno s kemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta upućuju na to da su razine interferona beta-1a izlučene u ljudsko mlijeko zanemarive. Ne očekuju se nikakvi štetni učinci na novorođenčce/dojenče na majčinom mlijeku.

Avonex se može koristiti tijekom dojenja.

##### Plodnost

Provedena su ispitivanja plodnosti i razvoja na rhesus majmunima sa srodnim oblikom interferona beta-1a. Pri vrlo visokim dozama, u pokusnih životinja primijećeni su anovulatorni i abortivni učinci (vidjeti dio 5.3).

Nema dostupnih informacija o učincima interferona beta-1a na mušku plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima AVONEXA na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave središnjeg živčanog sustava mogu imati manji utjecaj na sposobnost podložnih bolesnika na upravljanje vozila i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave s najvećom incidencijom povezane s terapijom AVONEXOM su simptomi slični gripi. Najčešće prijavljeni simptomi slični gripi su mialgija, vrućica, zimica, znojenje, astenija, glavobolja i mučnina. Titriranje AVONEXA na početku terapije je pokazalo smanjenje težine i incidencije simptoma sličnih gripi. Simptomi slični gripi su najizraženiji na početku terapije i učestalost im opada nastavkom liječenja.

Prolazni neurološki simptomi koji mogu nalikovati egzacerbaciji MS-e mogu se javiti nakon davanja injekcije. Prolazne epizode hipertonije i/ili teška mišićna slabost koje sprječavaju voljne pokrete mogu se javiti bilo kad tijekom liječenja. Te epizode su ograničenog trajanja i vremenski povezane s primjenom injekcija, a mogu se ponovno javiti nakon ponovljenih injekcija. U nekim slučajevima ovi simptomi su povezani sa simptomima sličnim gripi.

Učestalosti nuspojava izražene su u bolesnik-godinama prema sljedećim kategorijama:

- vrlo često ( $\geq 1/10$  bolesnik-godina);
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  bolesnik-godina);
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  bolesnik-godina);
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$  bolesnik-godina);
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$  bolesnik-godina);
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Bolesnik-vrijeme je zbroj individualnih vremenskih razdoblja za vrijeme kojih je bolesnik tijekom ispitivanja bio izložen AVONEXU prije nego što su nastupile nuspojave. Primjerice, 100 bolesnik-godina može biti razmatrano kod 100 bolesnika koji su bili liječeni kroz jednu godinu ili kod 200 bolesnika koji su bili liječeni kroz pola godine.

Nuspojave identificirane u ispitivanjima (klinička istraživanja i opservacijska ispitivanja s razdobljem praćenja od dvije do šest godina) i ostale nuspojave identificirane spontanim prijavljivanjem s tržišta, s nepoznatom učestalošću, se nalaze u tablici ispod.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Pretrage	
<i>često</i>	smanjenje broja limfocita, smanjenje broja bijelih krvnih stanica, smanjenje broja neutrofila, snižen hematokrit, povećanje kalija u krvi, povećanje razine dušika iz ureje u krvi
<i>manje često</i>	smanjenje broja trombocita
<i>nepoznato</i>	gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, promijenjeni nalazi jetrene funkcije

<p><b>Srčani poremećaji</b></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>kardiomiopatija, kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.4), palpitacije, aritmija, tahikardija</p>
<p><b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b></p> <p><i>nepoznato</i></p> <p><i>rijetko</i></p>	<p>pancitopenija, trombocitopenija</p> <p>trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom*</p>
<p><b>Poremećaji živčanog sustava</b></p> <p><i>vrlo često</i></p> <p><i>često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>glavobolja<sup>2</sup></p> <p>mišićni spazam, hipoestezija</p> <p>neurološki simptomi, sinkopa<sup>3</sup>, hipertonija, omaglica, parestezija, napadaji, migrena</p>
<p><b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>rijetko</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>rinoreja</p> <p>dispneja</p> <p>plućna arterijska hipertenzija<sup>†</sup></p>
<p><b>Poremećaji probavnog sustava</b></p> <p><i>često</i></p>	<p>povraćanje, proljev, mučnina<sup>2</sup></p>
<p><b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>manje često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>osip, pojačano znojenje, kontuzija</p> <p>alopecija</p> <p>angioneurotski edem, pruritis, vezikularni osip, urtikarija, pogoršanje psorijaze</p>
<p><b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>grč mišića, bol u vratu, mialgija<sup>2</sup>, artralgija, bol u ekstremitetima, bol u leđima, ukočenost mišića, mišićno-koštana ukočenost</p> <p>sistemske eritematozne lupus, slabost mišića, artritis</p>

<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> <i>rijetko</i>	nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (vidjeti dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi')
<b>Endokrini poremećaji</b> <i>nepoznato</i>	hipotireoza, hipertireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> <i>često</i>	anoreksija
<b>Infekcije i infestacije</b> <i>nepoznato</i>	apsces na mjestu injiciranja <sup>1</sup>
<b>Krvožilni poremećaji</b> <i>često</i> <i>nepoznato</i>	crvenilo uz osjećaj vrućine vazodilatacija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> <i>vrlo često</i> <i>često</i> <i>manje često</i> <i>nepoznato</i>	simptomi slični gripi, vrućica <sup>2</sup> , zimica <sup>2</sup> , znojenje <sup>2</sup> bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, modrica na mjestu injiciranja, astenija <sup>2</sup> , bol, umor <sup>2</sup> , opća slabost, noćno znojenje pečenje na mjestu injiciranja reakcija na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, celulitis na mjestu injiciranja <sup>1</sup> , nekroza na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, bol u prsnom košu
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b> <i>nepoznato</i>	anafilaktična reakcija, anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti (angioedem, dispneja, urtikarija, osip i osip praćen svrbežom)
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> <i>nepoznato</i>	zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4), hepatitis, autoimuni hepatitis



<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
<i>manje često</i>	metroragija, menoragija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>često</i>	depresija (vidjeti dio 4.4), nesanica
<i>nepoznato</i>	samoubojstvo, psihoza, anksioznost, konfuzija, emocionalna labilnost

\*Značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta (vidjeti dio 4.4).

†Značajka klase lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže *Plućna arterijska hipertenzija*.

<sup>1</sup>Izvršteno je o reakcijama na mjestu injiciranja koje uključuju bol, upalu i u vrlo rijetkim slučajevima apsces ili celulitis za koje je ponekad potrebna kirurška intervencija.

<sup>2</sup>Učestalost pojavljivanja je veća na početku liječenja.

<sup>3</sup>Epizoda sinkope se može pojaviti nakon injekcije AVONEXA i to obično samo jedanput na početku liječenja, dok se nakon idućih injiciranja više ne ponavlja.

#### *Plućna arterijska hipertenzija*

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

#### Pedijatrijska populacija

Ograničeni objavljeni podaci upućuju na to da je sigurnosni profil kod adolescenata u dobi od 12 do 16 godina koji dobivaju 30 mikrograma AVONEXA i.m. jednom tjedno sličan kao u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoje izvješća vezana uz predoziranje lijekom. Ipak, u slučajevima predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i uvesti prikladno suportivno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Interferoni, ATK oznaka: L03 AB07.

Interferoni pripadaju skupini prirodnih proteina koje stvaraju eukariotske stanice kao odgovor na virusnu infekciju i druge biološke uzročnike. Interferoni su citokini koji posreduju u antivirusnim, antiproliferativnim i imunomodulirajućim aktivnostima. Razlikuju se tri glavne skupine interferona: alfa, beta i gama. Interferoni alfa i beta svrstavaju se u skupinu interferona tipa I, a interferon gama u

skupinu interferona tipa II. Navedeni interferoni imaju neke sličnosti, ali biološko djelovanje im je jasno razdvojeno. Oni se također mogu razlikovati prema mjestu gdje su sintetizirani u stanici.

Interferon beta stvaraju različite vrste stanica uključujući fibroblaste i makrofage. Prirodni interferon beta i AVONEX (interferon beta-1a) su glikozilirani, odnosno, preko dušika imaju vezan ugljikohidratni kompleks. Poznato je da glikozilacija drugih proteina utječe na njihovu stabilnost, aktivnost, biodistribuciju i poluvrijeme života u krvi. Međutim, nisu u potpunosti utvrđeni učinci interferona beta koji su ovisni o glikozilaciji.

### Mehanizam djelovanja

AVONEX iskazuje svoje biološko djelovanje vezanjem na specifične receptore na površini ljudskih stanica. Ovo vezanje uzrokuje kompleksan niz međusobno povezanih biokemijskih reakcija unutar stanice, što dovodi do ekspresije brojnih, interferonom induciranih produkata gena i markera. Neki od njih su MHC klasa I, Mx protein, 2' / 5'-oligoadenilat sintetaza,  $\beta_2$ -mikroglobulin i neopterin. Neke od ovih tvari određuju se u serumu i staničnim frakcijama krvi bolesnika koji su liječeni AVONEXOM. Poslije jedne intramuskularne doze AVONEXA, koncentracije ovih tvari u serumu ostaju povišene od najmanje četiri dana do jednog tjedna.

Nije poznato je li mehanizam djelovanja AVONEXA u MS-i isti kao prethodno opisan slijed bioloških djelovanja, jer patofiziologija MS-e nije u potpunosti razjašnjena.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci liofiliziranog AVONEXA u liječenju MS-e bili su prikazani u placebo kontroliranom ispitivanju na 301 bolesniku (AVONEX n=158; placebo n=143) s relapsirajućom MS-om okarakteriziranom sa najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 3 godine ili najmanje jednom egzacerbacijom u godini prije uključanja u ispitivanje kada je trajanje bolesti bilo manje od 3 godine. U kliničko istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su na početku studije imali EDSS od 1,0 do 3,5. U skladu s planom ispitivanja, bolesnici su bili praćeni tijekom različitog vremenskog razdoblja. 150 bolesnika koji su liječeni AVONEXOM završilo je jednu godinu kliničke studije, a 85 bolesnika dvije godine. U ispitivanju je kumulativni postotak bolesnika u kojih je došlo do progresije onesposobljenosti (invalidnosti) (prema Kaplan-Meier analizi životne tablice), po završetku dvije godine, iznosio 35% za one koji su primali placebo, a 22% u bolesnika koji su liječeni AVONEXOM. Progresija onesposobljavanja (invalidnosti) mjerena je kao povećanje za 1,0 bod na EDSS (Expanded Disability Status Scale) skali, a održala se tijekom najmanje šest mjeseci. Pokazano je i smanjenje godišnje stope relapsa za jednu trećinu. Taj kasniji klinički učinak primijećen je nakon više od jedne godine liječenja.

Dvostruko slijepo ispitivanje uspoređivanja randomiziranih doza na 802 bolesnika s relapsirajućom MS-om (AVONEX, 30 mikrograma n=402, AVONEX, 60 mikrograma n=400) nije pokazala statistički značajne razlike između doza AVONEXA od 30 mikrograma i 60 mikrograma u kliničkim i općim MRI parametrima.

Učinci AVONEXA u liječenju MS-e također su bili prikazani u nasumičnom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom na 383 bolesnika (AVONEX n=193, placebo n=190) s jednim demijelinizacijskim događajem i s najmanje dvije kompatibilne MRI lezije mozga. Smanjenje rizika za nastup drugog događaja primijećeno je u grupi liječenoj AVONEXOM. Primijećen je i učinak na MRI parametre. Procijenjeni rizik drugog događaja u placebo grupi je bio 50% u tri godine i 39% u dvije godine, a u AVONEX grupi 35% (tri godine) i 21% (dvije godine). U post-hoc analizama bolesnici kojima je na početku ispitivanja MRI pokazala najmanje jednu Gd-pozitivnu leziju i devet T2 lezija imaju dvogodišnji rizik pojave drugog događaja za 56% u placebo grupi i 21% u grupi liječenoj AVONEXOM. Budući da je ispitivanje većim dijelom načinjeno za procjenu vremena do nastanka drugog događaja, a ne zbog dugotrajne procjene razvoja bolesti, učinak ranog liječenja AVONEXOM nepoznat je čak i u toj podgrupi s visokim rizikom. Trenutno nema dobro utvrđene definicije visokorizičnog bolesnika, premda konzervativni pristup prihvaća kao takvog onog s

najmanje devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom skenu i koji na sljedećem skenu, učinjenom najmanje tri mjeseca nakon početnog skena, ima najmanje jednu novu T2 ili jednu novu Gd-pozitivnu leziju. U svakom slučaju liječenje treba uzeti u obzir samo za bolesnike koji su klasificirani kao visokorizični.

### Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci o djelotvornosti/sigurnosti 15 mikrograma AVONEXA, i.m. jednom tjedno (n=8) u usporedbi s podacima bez liječenja (n=8) s kontrolom kroz 4 godine pokazali su rezultate koji su u skladu s onima kod odraslih, iako su EDSS rezultati porasli u liječenoj grupi kroz 4 godine praćenja, upućujući stoga na napredovanje bolesti. Nije dostupna izravna usporedba s dozom koja je trenutno preporučena za odrasle.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetički profil AVONEXA proučavan je indirektno, testom za mjerenje antivirusne aktivnosti interferona. Taj test je ograničen jer je osjetljiv na interferon, ali nije specifičan za interferon beta. Druge tehnike određivanja nisu dovoljno osjetljive.

Nakon intramuskularne primjene AVONEXA, antivirusna aktivnost u serumu dostigne svoj maksimum za 5 do 15 sati te počinje opadati s poluvijekom od približno 10 sati. Nakon što su učinjena prikladna usklađivanja vezana uz brzinu apsorpcije lijeka iz mjesta primjene injekcije, izračunata vrijednost bioraspoloživosti iznosila je približno 40%. Bez takvih usklađivanja izračunata bioraspoloživost je veća. Supkutana primjena nikako ne može zamijeniti intramuskularnu primjenu.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kancerogeneza: nema dostupnih podataka o kancerogenom djelovanju interferona beta-1a na ljude ili životinje.

Kronična toksičnost: tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koje je trajalo 26 tjedana, gdje se jednom tjedno rhesus majmunima intramuskularno davao interferon beta-1a u kombinaciji s drugom imunomodulirajućom tvari, anti CD40 ligand monoklonalnim protutijelom, nije bilo imunološkog odgovora na interferon beta-1a niti znakova toksičnosti.

Lokalna podnošljivost: nakon ponavljane primjene injekcije na isto mjesto intramuskularna iritacija nije bila procijenjena u životinja.

Mutagenеза: provedeni su ograničeni, ali relevantni testovi za određivanje mutagenезе. Rezultati su bili negativni.

Smanjenje plodnosti: provedena su ispitivanja plodnosti i razvoja na rhesus majmunima sa srodnim oblikom interferona beta-1a. Pri vrlo visokim dozama, u pokusnih životinja, primijećeni su anovulatorni i abortivni učinci. Do sličnih, o dozi ovisnih učinaka na reproduktivni sustav dolazilo je i prilikom davanja drugih oblika alfa i beta interferona. Nisu bili primijećeni teratogeni učinci ili učinci na razvoj ploda, ali raspoložive informacije o utjecaju interferona beta-1a tijekom peri- i postnatalnog perioda su ograničeni.

Nema dostupnih informacija o učincima interferona beta-1a na mušku plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat trihidrat

acetatna kiselina, ledena  
argininklorid  
polisorbat 20  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

NE ZAMRZAVATI.

AVONEX se može čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C - 30 °C) do jednog tjedna.

Čuvati u originalnom pakiranju (zatvoreni plastični spremnik) radi zaštite od svjetlosti (vidjeti dio 6.5).

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjena štrcaljka volumena 1 ml od stakla (tip I) sa zaštitnim zatvaračem s evidencijom otvaranja i čepom klipa (brombutil) sadržava 0,5 ml otopine.

Veličina pakiranja: kutija sa četiri ili dvanaest napunjenih štrcaljki volumena 0,5 ml. Svaka štrcaljka je pakirana u zatvoreni plastični spremnik koji još sadržava jednu iglu za intramuskularnu primjenu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

AVONEX je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki koja je spremna za primjenu.

Kad se jednom izvadi iz hladnjaka, AVONEX u napunjenoj štrcaljki treba ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (15°C - 30°C) otprilike 30 minuta.

Za zagrijavanje AVONEX 30 mikrograma otopine za injekciju ne smiju se koristiti vanjski izvori topline poput vruće vode.

Ako otopina za injekciju sadržava vidljive čestice ili ako nije bistra i bezbojna, napunjena štrcaljka se ne smije koristiti. Priložena je i igla za intramuskularnu injekciju. Lijek ne sadrži konzervanse. Jedna napunjena štrcaljka AVONEXA sadrži samo jednu dozu. Bacite neiskorišteni lijek svake napunjene štrcaljke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 1997.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2007.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

AVONEX 30 mikrograma/0,5ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu sadrži 30 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a u 0,5ml otopine.

Koncentracija je 30 mikrograma po 0,5 ml.

Prema međunarodnom standardu za interferon Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), 30 mikrograma AVONEXA sadrži 6 milijuna IU antivirusne aktivnosti. Nije poznato kakvu bi aktivnost lijek pokazao uporabom drugih standarda.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra i bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

AVONEX je indiciran za liječenje:

- bolesnika s dijagnozom relapsne multiple skleroze (MS). U kliničkim istraživanjima to je okarakterizirano s dvije ili više akutnih egzacerbacija (relapsa) u zadnje tri godine bez dokaza stalnog napredovanja bolesti između relapsa; AVONEX usporava progresiju onesposobljavanja (invalidnosti) i smanjuje učestalost relapsa.
- bolesnika s jednim demijelinizacijskim događajem i aktivnim upalnim procesom, ako zbog težine zahtijeva liječenje intravenskim kortikosteroidima, ako je isključena druga dijagnoza i ako je utvrđeno postojanje visokog rizika za razvoj klinički definirane multiple skleroze (vidjeti dio 5.1).

AVONEX treba prestati davati bolesnicima kod kojih se razvio progresivni oblik MS-e.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju ove bolesti.

#### Doziranje

*Odrasli:* Preporučeno doziranje za liječenje relapsne MS-e je 30 mikrograma (0,5 ml otopine) koje se daje jednom tjedno intramuskularnom (i.m.) injekcijom (vidjeti dio 6.6). Nije primijećena dodatna korist od davanja veće doze (60 mikrograma) jednom tjedno.

*Titracija:* Na početku liječenja može se provesti titracija kako bi kod bolesnika smanjila incidencija i težina simptoma sličnih gripi (vidjeti dio 4.8). Koristeći napunjenu štrcaljku titriranje se može provesti započinjanjem terapije ¼ doze te tolikim povišenjem doze svaki tjedan postižući tako punu dozu (30 mikrograma/tjedan) u četvrtom tjednu.

Alternativna titracijska shema je započinjanje terapije s približno ½ doze AVONEXA jednom tjedno prije povećanja do punu dozu. Nakon početnog titracijskog razdoblja treba postići dozu od 30 mikrograma jednom tjedno i održavati ju kako bi se osigurala odgovarajuća djelotvornost. Jednom kada je dostignuta puna doza bolesnici mogu započeti s uporabom AVONEX PENA.

Za ublažavanje simptoma sličnih gripi povezanih s primjenom AVONEXA savjetuje se davanje antipiretičkog analgetika prije injekcije i sljedećih 24 sata nakon svake injekcije. Ti simptomi obično su prisutni prvih nekoliko mjeseci liječenja.

*Pedijatrijska populacija:* Sigurnost i djelotvornost AVONEXA u adolescenata u dobi od 12 do 16 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost AVONEXA u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

*Stariji:* Klinička ispitivanja nisu uključila dovoljan broj bolesnika sa 65 godina starosti i više kako bi se utvrdilo imaju li oni drugačiji odgovor na lijek u odnosu na mlađe bolesnike. Međutim, na temelju načina uklanjanja djelatne tvari, nema teoretskih razloga za bilo kakvo prilagođavanje doze kod starijih bolesnika.

#### Način primjene

Trenutno još nije poznato koliko dugo treba trajati liječenje ovim lijekom. Nakon dvije godine liječenja treba izvršiti kliničku procjenu učinka liječenja bolesnika, a odluku o produžetku liječenja, na temelju individualnog pristupa svakom pojedinom bolesniku treba donijeti liječnik koji ih je do tog trenutka liječio. Liječenje treba prekinuti u slučaju razvoja kronične progresivne MS-e.

AVONEX PEN jest napunjena brizgalica, namijenjena za jednokratnu uporabu, koja se smije koristiti samo nakon odgovarajuće obuke.

Preporučeno mjesto za primjenu intramuskularne injekcije AVONEX PENA jest gornji, vanjski dio bedrenog mišića. Mjesto injekcije treba mijenjati svaki tjedan.

Za primjenu AVONEXA koristeći AVONEX PEN treba slijediti naputke sadržane u Uputi o lijeku.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Bolesnici koji u anamnezi imaju preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji trenutno boluju od teških depresija i/ili imaju suicidalne ideje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

AVONEX treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa prethodnim ili trenutnim depresivnim stanjima, posebno kod onih sa prethodnim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.3). Poznata je povećana učestalost depresije i suicidalnih ideja u populaciji s multiplom sklerozom koje su povezane sa primjenom interferona. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave svom liječniku bilo koji simptom depresije i/ili suicidalnih ideja.

Bolesnike koji pokazuju simptome depresije tijekom liječenja treba pojačano nadzirati i primjereno liječiti. Treba razmotriti i odluku o prekidu terapije AVONEXOM (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.8).

AVONEX treba s osobitom pozornošću davati bolesnicima koji u anamnezi imaju napadaje, bolesnicima koji se liječe antiepilepticima, posebno ako njihova epilepsija nije prikladno kontrolirana antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Davanje AVONEXA treba biti pod nadzorom i osobitom pozornošću u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega i jetre i u bolesnika s teškom mijelosupresijom.

Trombotička mikroangiopatija (TMA): Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajeve. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti s liječenjem AVONEXOM.

Nefrotski sindrom: Slučajevi nefrotskog sindroma s različitim nefropatijama u podlozi, uključujući kolapsnu fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), bolest minimalnih promjena, (engl. *minimal change disease*, MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN) zabilježeni su tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon-beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenima tijekom liječenja, a mogu se pojaviti i nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se periodičko praćenje ranih znakova ili simptoma, npr. edemi, proteinurija i oštećena funkcija bubrega, osobito u bolesnika s većim rizikom od bolesti bubrega. Potrebno je brzo liječenje nefrotskog sindroma i treba se razmotriti prestanak liječenja AVONEXOM.

Usljed primjene interferona beta nakon stavljanja na tržište utvrđeno je oštećenje jetre s povišenim razinama jetrenih enzima u serumu, hepatitisom, autoimunim hepatitisom i zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima ove reakcije su se javile s primjenom drugih lijekova koji su bili povezani s oštećenjem jetre. Mogući zbirni učinci više lijekova ili drugih hepatotoksičnih tvari (na primjer alkohola) nisu utvrđeni. Kod bolesnika treba pratiti znakove oštećenja jetre i uz veliki oprez ukoliko uzimaju interferone istodobno s drugim lijekovima koji su povezani s oštećenjem jetre.

Tijekom liječenja AVONEXOM kod bolesnika sa srčanim bolestima kao što su angina, kongestivno zatajenje srca ili aritmija, treba pažljivo nadzirati pogoršanje njihovog kliničkog stanja. Simptomi slični gripi koji se javljaju pri liječenju AVONEXOM mogu se pokazati stresnim za bolesnike s navedenim srčanim stanjima u podlozi.

Abnormalnosti koje se javljaju u laboratorijskim nalazima povezane su s primjenom interferona. Stoga se, uz uobičajene laboratorijske testove koji se redovno izvode prilikom kontrole bolesnika s MS-om, za bolesnike koji dobivaju AVONEX preporučuje određivanje ukupnog i pojedinačnog broja bijelih krvnih stanica, broja trombocita, biokemijske pretrage krvi, uključujući testove za kontrolu funkcije



jetre. Bolesnici s mijelosupresijom zahtijevaju još temeljitiju kontrolu ukupnog broja krvnih stanica s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita.

Bolesnici mogu razviti protutijela na AVONEX. Protutijela u nekih od tih bolesnika mogu smanjiti aktivnost interferona beta-1a *in vitro* (neutralizirajuća protutijela). Neutralizirajuća protutijela povezana su sa smanjenjem bioloških *in vivo* učinaka AVONEXA, a potencijalno sa smanjenom kliničkom djelotvornosti lijeka. Procjenjuje se da se plato incidencije neutralizirajućih protutijela dosegne nakon 12 mjeseci liječenja. Nedavna klinička ispitivanja, tijekom kojih su se kroz tri godine bolesnici liječili AVONEXOM ukazuju na razvoj neutralizirajućih protutijela u približno 5% do 8% bolesnika.

Korištenje različitih metoda za određivanje protutijela na interferone u serumu ograničava mogućnost usporedbe antigeničnosti različitih lijekova.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija na ljudima.

Interakcija AVONEXA s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sustavno ispitivana. Klinička ispitivanja su pokazala da bolesnici s MS-om mogu istodobno primati AVONEX i kortikosteroide ili ACTH tijekom relapsa.

Utvrđeno je da interferoni smanjuju aktivnost citokrom P450-ovisnih enzima u jetri ljudi i životinja. Tijekom ispitivanja učinka visokih doza AVONEXA na metabolizam posredovan putem P450 enzima na majmunima nisu primijećene promjene metaboličke sposobnosti jetre. S osobitom pozornošću treba davati AVONEX u kombinaciji s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks i čije je uklanjanje jako ovisno o jetrenom enzimatskom P450 sustavu, primjerice neke skupine antiepileptika i antidepresiva.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) iz registara i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da ne postoji povećani rizik od velikih urođenih anomalija nakon izloženosti interferonu beta prije začeća ili takve izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. No, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja je nepouzđano jer su podaci prikupljeni kada je interferon beta bio kontraindiciran tijekom trudnoće, a liječenje vjerojatno prekidano čim bi se otkrila i/ili potvrdila trudnoća. Iskustva s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo su ograničena.

Na temelju životinjskih ispitivanja (vidjeti dio 5.3) postoji mogućnost povećanog rizika za spontani pobačaj. Rizik za spontani pobačaj u trudnica izloženih interferonu beta ne može se adekvatno procijeniti na temelju postojećih podataka, ali oni zasad ne upućuju na povećani rizik.

U slučaju kliničke potrebe primjena lijeka Avonex može se uzeti u obzir tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Ograničeni dostupni podaci o prijenosu interferona beta-1a u majčino mlijeko zajedno s kemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta upućuju na to da su razine interferona beta-1a izlučene u ljudsko mlijeko zanemarive. Ne očekuju se nikakvi štetni učinci na novorođenče/dojenče na majčinom mlijeku.

Avonex se može koristiti tijekom dojenja.

## Plodnost

Provedena su ispitivanja plodnosti i razvoja na rhesus majmunima sa srodnim oblicima interferona beta-1a. Pri vrlo visokim dozama, u pokusnih životinja primijećeni su anovulatorni i abortivni učinci (vidjeti dio 5.3).

Nema dostupnih informacija o učincima interferona beta-1a na mušku plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedene ispitivanja o učincima AVONEXA na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave središnjeg živčanog sustava mogu imati manji utjecaj na sposobnost podložnih bolesnika na upravljanje vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave s najvećom incidencijom povezane s terapijom AVONEXOM su simptomi slični gripi. Najčešće prijavljeni simptomi slični gripi su mialgija, vrućica, zimica, znojenje, astenija, glavobolja i mučnina. Titriranje AVONEXA na početku terapije je pokazalo smanjenje težine i incidencije simptoma sličnih gripi. Simptomi slični gripi su najizraženiji na početku terapije i učestalost im opada nastavkom liječenja.

Prolazni neurološki simptomi koji mogu nalikovati egzacerbaciji MS-e mogu se javiti nakon davanja injekcije. Prolazne epizode hipertonije i/ili teška mišićna slabost koje sprječavaju voljne pokrete mogu se javiti bilo kad tijekom liječenja. Te epizode su ograničenog trajanja i vremenski povezane s primjenom injekcija, a mogu se ponovno javiti nakon ponovljenih injekcija. U nekim slučajevima ovi simptomi su povezani sa simptomima sličnim gripi.

Učestalosti nuspojava izražene su u bolesnik-godinama prema sljedećim kategorijama:

- vrlo često ( $\geq 1/10$  bolesnik-godina);
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  bolesnik-godina);
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  bolesnik-godina);
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$  bolesnik-godina);
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$  bolesnik-godina);
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Bolesnik-vrijeme je zbroj individualnih razdoblja za vrijeme kod kojih je bolesnik tijekom ispitivanja bio izložen AVONEXU prije nego što su nastupile nuspojave. Primjerice, 100 bolesnik-godina može biti razmatrano kod 100 bolesnika koji su bili liječeni kroz jednu godinu ili kod 200 bolesnika koji su bili liječeni kroz pola godine.

Nuspojave identificirane u ispitivanjima (klinička istraživanja i opservacijska ispitivanja s razdobljem praćenja od dvije do šest godina) i ostale nuspojave identificirane spontanom prijavljivanjem s tržišta, s nepoznatom učestalošću, se nalaze u tablici ispod.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<p><b>Pretrage</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>manje često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>zmanjenje broja limfocita, smanjenje broja bijelih krvnih stanica, smanjenje broja neutrofila, snizen hematokrit, povecanje kalija u krvi, povecanje razine dusika iz ureje u krvi</p> <p>smanjenje broja trombocita</p> <p>gubitak tjelesne težine, povecanje tjelesne težine, promijenjeni nalazi jetrene funkcije</p>
<p><b>Srčani poremećaji</b></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>kardiomiopatija, kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.4), palpitacije, aritmija, tahikardija</p>
<p><b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b></p> <p><i>nepoznato</i></p> <p><i>rijetko</i></p>	<p>pancitopenija, trombocitopenija</p> <p>trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom*</p>
<p><b>Poremećaji živčanog sustava</b></p> <p><i>vrlo često</i></p> <p><i>često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>glavobolja<sup>2</sup></p> <p>mišićni spazam, hipoestezija</p> <p>neurološki simptomi, sinkopa<sup>3</sup>, hipertoniya, omaglica, parestezija, napadaji, migrena</p>
<p><b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>rijetko</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>rinoreja</p> <p>dispneja</p> <p>plućna arterijska hipertenzija<sup>†</sup></p>
<p><b>Poremećaji probavnog sustava</b></p> <p><i>često</i></p>	<p>povraćanje, proljev, mučnina<sup>2</sup></p>

<p><b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>manje često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>osip, pojačano znojenje, kontuzija</p> <p>alopecija</p> <p>angioneurotski edem, pruritis, vezikularni osip, urtikarija, pogoršanje psorijaze</p>
<p><b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>grč mišića, bol u vratu, mialgija<sup>2</sup>, artralgijska, bol u ekstremitetima, bol u leđima, ukočenost mišića, mišićno-koštana ukočenost</p> <p>sistemska eritematozna lupus, slabost mišića, artritis</p>
<p><b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b></p> <p><i>rijetko</i></p>	<p>nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (vidjeti dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi')</p>
<p><b>Endokrini poremećaji</b></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>hipotireoza, hipertireoza</p>
<p><b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b></p> <p><i>često</i></p>	<p>anoreksija</p>
<p><b>Infekcije i infestacije</b></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>apsces na mjestu injiciranja<sup>1</sup></p>
<p><b>Krvožilni poremećaji</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>crvenilo uz osjećaj vrućine</p> <p>vazodilatacija</p>

<p><b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b></p> <p><i>vrlo često</i></p> <p><i>često</i></p> <p><i>manje često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>simptomi slični gripi, vrućica<sup>2</sup>, zimica<sup>2</sup>, znojenje<sup>2</sup></p> <p>bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, modrica na mjestu injiciranja, astenija<sup>2</sup>, bol, umor<sup>2</sup>, opća slabost, noćno znojenje</p> <p>pečenje na mjestu injiciranja</p> <p>reakcija na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, celulitis na mjestu injiciranja<sup>1</sup>, nekroza na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, bol u prsnom košu</p>
<p><b>Poremećaji imunološkog sustava</b></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>anafilaktična reakcija, anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti (angioedem, dispneja, urtikarija, osip i osip praćen svrbežom)</p>
<p><b>Poremećaji jetre i žuči</b></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4), hepatitis, autoimuni hepatitis</p>
<p><b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b></p> <p><i>manje često</i></p>	<p>metroragija, menoragija</p>
<p><b>Psihijatrijski poremećaji</b></p> <p><i>često</i></p> <p><i>nepoznato</i></p>	<p>depresija (vidjeti dio 4.4), nesanica</p> <p>samoubojstvo, psihoza, anksioznost, konfuzija, emocionalna labilnost</p>

\*Značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta (vidjeti dio 4.4).

†Značajka klase lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže *Plućna arterijska hipertenzija*.

<sup>1</sup>Izvršteno je o reakcijama na mjestu injiciranja koje uključuju bol, upalu i u vrlo rijetkim slučajevima apsces ili celulitis za koje je ponekad potrebna kirurška intervencija.

<sup>2</sup>Učestalost pojavljivanja je veća na početku liječenja.

<sup>3</sup>Epizoda sinkope se može pojaviti nakon injekcije AVONEXA i to obično samo jedanput na početku liječenja, dok se nakon idućih injiciranja više ne ponavlja.

*Plućna arterijska hipertenzija*

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

#### Pedijatrijska populacija

Ograničeni objavljeni podaci upućuju da je sigurnosni profil kod adolescenata u dobi od 12 do 16 godina koji dobivaju 30 mikrograma AVONEXA i.m. jednom tjedno sličan kao u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Ne postoje izvješća vezana uz predoziranje lijekom. Ipak, u slučajevima predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i uvesti prikladno suportivno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Interferoni, ATK oznaka: L03 AB07.

Interferoni pripadaju skupini prirodnih proteina koje stvaraju eukariotske stanice kao odgovor na virusnu infekciju i druge biološke uzročnike. Interferoni su citokini koji posreduju u antivirusnim, antiproliferativnim i imunomodulirajućim aktivnostima. Ralikuju se tri glavne skupine interferona: alfa, beta i gama. Interferoni alfa i beta svrstavaju se u skupinu interferona tipa I, a interferon gama u skupinu interferona tipa II. Navedeni interferoni imaju neke sličnosti, ali biološko djelovanje im je jasno razdvojeno. Oni se također mogu razlikovati prema mjestu gdje su sintetizirani u stanici.

Interferon beta stvaraju različite vrste stanica uključujući fibroblaste i makrofage. Prirodni interferon beta i AVONEX (interferon beta-1a) su glikozilirani, odnosno, preko dušika imaju vezan ugljikohidratni kompleks. Poznato je da glikozilacija drugih proteina utječe na njihovu stabilnost, aktivnost, biodistribuciju i poluvrijeme života u krvi. Međutim, nisu u potpunosti utvrđeni učinci interferona beta koji su ovisni o glikozilaciji.

#### Mehanizam djelovanja

AVONEX iskazuje svoje biološko djelovanje vezanjem na specifične receptore na površini ljudskih stanica. Ovo vezanje uzrokuje kompleksan niz međusobno povezanih biokemijskih reakcija unutar stanice, što dovodi do ekspresije brojnih, interferonom induciranih produkata gena i markera. neki od njih su MHC klasa I, Mx protein, 2' / 5'-oligoadenilat sintetaza,  $\beta_2$ -mikroglobulin i neopterin. Neke od ovih tvari određuju se u serumu i staničnim frakcijama krvi bolesnika koji su liječeni AVONEXOM. Poslije jedne intramuskularne doze AVONEXA, koncentracije ovih tvari u serumu ostaju povišene od najmanje četiri dana do jednog tjedna.

Nije poznato je li mehanizam djelovanja AVONEXA u MS-i isti kao prethodno opisan slijed bioloških djelovanja, jer patofiziologija MS-e nije u potpunosti razjašnjena.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci liofiliziranog AVONEXA u liječenju MS-e bili su prikazani u placebo kontroliranom ispitivanju na 301 bolesniku (AVONEX n=158; placebo n=143) s relapsirajućom MS-om okarakteriziranom s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 3 godine ili najmanje jednom egzacerbacijom u godini prije uključanja u ispitivanje kada je trajanje bolesti bilo manje od 3 godine. U kliničko istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su na početku studije imali EDSS od 1,0 do 3,5. U skladu s planom ispitivanja, bolesnici su bili praćeni tijekom različitog vremenskog razdoblja. 150 bolesnika koji su liječeni AVONEXOM završilo je jednu godinu kliničke studije, a 85 bolesnika dvije godine. U ispitivanju je kumulativni postotak bolesnika u kojih je došlo do progresije onesposobljenosti (invalidnosti) (prema Kaplan-Meier analizi životne tablice), po završetku dvije godine, iznosio 35% za one koji su primali placebo, a 22% u bolesnika koji su liječeni AVONEXOM. Progresija onesposobljavanja (invalidnosti) mjerena je kao povećanje za 1,0 bod na EDSS (Expanded Disability Status Scale) skali, a održala se tijekom najmanje šest mjeseci. Pokazano je i smanjenje godišnje stope relapsa za jednu trećinu. Taj kasniji klinički učinak primijećen je nakon više od jedne godine liječenja.

Dvostruko slijepo ispitivanje uspoređivanja randomiziranih doza na 802 bolesnika s relapsirajućom MS-om (AVONEX, 30 mikrograma n=402, AVONEX, 60 mikrograma n=400) nije pokazala statistički značajne razlike između doza Avonexa od 30 mikrograma i 60 mikrograma u kliničkim i općim MRI parametrima.

Učinci AVONEXA u liječenju MS-e također su bili prikazani u nasumičnom i dvostruko slijepom ispitivanju provedenom na 383 bolesnika (AVONEX n=193, placebo n=190) s jednim demijelinizacijskim događajem i s najmanje dvije kompatibilne MRI lezije mozga. Smanjenje rizika za nastup drugog događaja primijećeno je u grupi liječenoj AVONEXOM. Primijećen je i učinak na MRI parametre. Procijenjeni rizik drugog događaja u placebo grupi je bio 50% u tri godine i 39% u dvije godine, a u AVONEX grupi 35% (tri godine) i 21% (dvije godine). U post-hoc analizama, bolesnici kojima je na početku ispitivanja MRI pokazala najmanje jednu Gd-pozitivnu leziju i devet T2 lezija imaju dvogodišnji rizik pojave drugog događaja za 56% u placebo grupi i 21% u grupi liječenoj AVONEXOM. Budući da je ispitivanje većim dijelom načinjeno za procjenu vremena do nastanka drugog događaja, a ne zbog dugotrajne procjene razvoja bolesti, učinak ranog liječenja AVONEXOM nepoznat je čak i u toj podgrupi s visokim rizikom. Trenutno nema dobro utvrđene definicije visokorizičnog bolesnika, premda konzervativni pristup prihvaća kao takvog onog s najmanje devet T2 hiper-intenzivnih lezija na početnom skenu i koji na sljedećem skenu, učinjenom najmanje tri mjeseca nakon početnog skena, ima najmanje jednu novu T2 ili jednu novu Gd-pozitivnu leziju. U svakom slučaju liječenje treba razmotriti samo za bolesnike koji su klasificirani kao visokorizični.

### Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci o djelotvornosti/sigurnosti 15 mikrograma AVONEXA i.m. jednom tjedno (n=8) u usporedbi s podacima bez liječenja (n=8) s kontrolom kroz 4 godine pokazali su rezultate koji su u skladu s onima kod odraslih, iako su EDSS rezultati porasli u liječenoj grupi kroz 4 godine praćenja, upućujući stoga na napredovanje bolesti. Nije dostupna izravna usporedba s dozom koja je trenutno preporučena za odrasle.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetički profil AVONEXA proučavan je indirektno, testom za mjerenje antivirusne aktivnosti interferona. Taj test je ograničen jer je osjetljiv na interferon, ali nije specifičan za interferon beta. Druge tehnike određivanja nisu dovoljno osjetljive.

Nakon intramuskularne primjene AVONEXA, antivirusna aktivnost u serumu dostigne svoj maksimum za 5 do 15 sati te počinje opadati s poluvijekom od približno 10 sati. Nakon što su učinjena prikladna usklađivanja vezana uz brzinu apsorpcije lijeka iz mjesta primjene injekcije, izračunata vrijednost bioraspoloživosti iznosila je približno 40%. Bez takvih usklađivanja izračunata bioraspoloživost je veća. Supkutana primjena nikako ne može zamijeniti intramuskularnu primjenu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kancerogeneza: nema dostupnih podataka o kancerogenom djelovanju interferona beta-1a na ljude ili životinje.

Kronična toksičnost: tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koje je trajalo 26 tjedana, gdje se jednom tjedno rhesus majmunima intramuskularno davao interferon beta-1a u kombinaciji s drugom imunomodulirajućom tvari, anti CD40 ligand monoklonalnim protutijelom, nije bilo imunološkog odgovora na interferon beta-1a niti znakova toksičnosti.

Lokalna podnošljivost: intramuskularna iritacija nakon ponavljane primjene injekcije na isto mjesto nije bila procijenjena u životinja.

Mutagenеза: provedeni su ograničeni, ali relevantni testovi za određivanje mutagenезе. Rezultati su bili negativni.

Smanjenje plodnosti: provedena su ispitivanja plodnosti i razvoja na rhesus majmunima sa srodnim oblikom interferona beta-1a. Pri vrlo visokim dozama, u pokusnih životinja primijećeni su anovulatorni i abortivni učinci. Do sličnih, o dozi ovisnih učinaka na reproduktivni sustav dolazilo je i prilikom davanja drugih oblika alfa i beta interferona. Nisu bili primijećeni teratogeni učinci ili učinci na razvoj ploda, ali raspoložive informacije o utjecaju interferona beta-1a tijekom peri- i postnatalnog perioda su ograničene.

Nema dostupnih informacija o učincima interferona beta-1a na mušku plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat trihidrat  
acetatna kiselina, ledena  
argininklorid  
polisorbat 20  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

NE ZAMRZAVATI.

AVONEX PEN sadrži napunjenu štrcaljku AVONEXA i mora se čuvati u hladnjaku.

Ako hladnjak nije dostupan, AVONEX PEN može se čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C - 30 °C) do jednog tjedna.



AVONEX PEN treba čuvati u unutarnjoj kutiji radi zaštite od svjetlosti (vidjeti dio 6.5).

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjena štrcaljka AVONEXA je ugrađena u injekcijsku brizgalicu s oprugom, za jednokratnu uporabu, koja se nakon uporabe baca, a zove se AVONEX PEN. Štrcaljka unutar brizgalice staklena je (tip I) napunjena štrcaljka, volumena 1 ml sa zaštitnim zatvaračem s evidencijom otvaranja i čepom klipa (brombutil), koja sadrži 0,5 ml otopine.

Veličina pakiranja: jedan AVONEX PEN za jednokratnu uporabu pakiran je u zasebnu kutiju, s jednom iglom za injekciju i zatvaračem brizgalice. AVONEX PEN je dostupan u veličinama pakiranja od četiri ili dvanaest.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Samo za jednokratnu uporabu: otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki ugrađena je u AVONEX PEN.

Kada se jednom izvadi iz hladnjaka, AVONEX PEN treba ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (15 °C do 30 °C) otprilike 30 minuta.

Za zagrijavanje AVONEX 30 mikrograma otopine za injekciju ne smiju se koristiti vanjski izvori topline poput vruće vode.

Jedna napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu koja se nakon uporabe baca, sadrži jednu dozu AVONEXA. Otopina za injekciju može se vidjeti kroz ovalni prozorčić za prikaz lijeka koji se nalazi na AVONEX PENU. Ako otopina za injekciju sadržava vidljive čestice ili ako nije bistra i bezbojna, napunjena brizgalica ne smije se koristiti. Priložena je igla za injekciju. Lijek ne sadrži konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 1997.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2007.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK-3400 Hillerød, Danska.

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

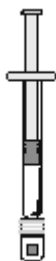
**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU



### 1. NAZIV LIJEKA

AVONEX 30 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju

interferon beta-1a

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 30 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, argininklorid, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

Kutija sa četiri napunjene štrcaljke sa 0,5 ml otopine.

Kutija sa dvanaest napunjenih štrcaljki sa 0,5 ml otopine.

Svaka štrcaljka je pakirana u zatvoreni plastični spremnik koji sadrži i jednu iglu za injekciju u mišić.

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u mišić.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Avonex se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15 °C - 30 °C) do jednog tjedna.

NE ZAMRZAVATI.

Čuvati u originalnom pakiranju (zatvoreni plastični spremnik) radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/033/003 pakiranje od 4  
EU/1/97/033/004 pakiranje od 12

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

avonex



**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

AVONEX 30 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju

interferon beta-1a

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Biogen Netherlands B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. DRUGO**

Primjena u mišić.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Čuvati u hladnjaku.

Avonex se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15°C - 30°C) do jednog tjedna.

**NE ZAMRZAVATI.**

Čuvati u originalnom pakiranju (zatvoreni plastični spremnik) radi zaštite od svjetlosti.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AVONEX 30 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju

interferon beta-1a

i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Pogledajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA



#### 1. NAZIV LIJEKA

AVONEX 30 mikrograma/0,5ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

interferon beta-1a

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica s 0,5 ml otopine sadrži 30 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, argininklorid, polisorbit 20 i voda za injekcije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

4 napunjene brizgalice. Jedno pojedinačno pakiranje sadrži 1 Avonex Pen, iglu za injekciju i zaštitni pokrov za brizgalicu.

12 napunjenih brizgalica. Jedno pojedinačno pakiranje sadrži 1 Avonex Pen, iglu za injekciju i zaštitni pokrov za brizgalicu.

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u mišić.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan izvan pogleda i dohvata djece

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## **8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Avonex Pen se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15°C - 30°C) do jednog tjedna.

Osjetljivo na svjetlost. Avonex Pen čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/033/005 pakiranje od 4  
EU/1/97/033/006 pakiranje od 12

## **13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

## **14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

## **15. UPUTE ZA UPORABU**

## **16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

avonex pen

## **17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## **18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

AVONEX 30 mikrograma/0,5ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
interferon beta-1a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica s 0,5 ml otopine sadrži 30 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, argininklorid, polisorbit 20 i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.  
Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.  
Avonex Pen, igla za injekciju i zaštitni pokrov za brizgalicu.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena u mišić.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu upotrebu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Avonex Pen se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15°C - 30°C) do jednog tjedna.

Osjetljivo na svjetlost. Avonex Pen čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET****13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

avonex pen

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.



**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BRIZGALICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AVONEX 30 mikrograma/0,5ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

interferon beta-1a

i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Pogledajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### AVONEX 30 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju (interferon beta-1a) Napunjena štrcaljka

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

Čak i ako ste primjenjivali Avonex prije, moguće je da su se neke informacije promijenile.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

(Napomene)

Ova uputa o lijeku se povremeno mijenja.

Provjerite svaki put kad dobijete novi recept za lijek je li uputa o lijeku obnovljena.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AVONEX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AVONEX
3. Kako primjenjivati AVONEX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AVONEX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Kako injicirati AVONEX

#### 1 Što je AVONEX i za što se koristi

##### Što je AVONEX

Djelatna tvar Avonexa je protein koji se naziva *interferon beta-1a*. Interferoni su prirodne tvari koje nastaju u Vašem tijelu kako bi pomogle zaštititi Vas od infekcija i bolesti. Protein u Avonexu je napravljen od točno istih sastojaka kao interferon beta koji se nalazi u ljudskom tijelu.

##### Za što se koristi AVONEX

**Avonex se koristi za liječenje multiple skleroze (MS).** Liječenje Avonexom može pomoći u sprječavanju pogoršanja bolesti, međutim neće izliječiti MS-u.

**Svatko ima svoju skupinu simptoma MS-e.** Oni mogu uključivati:

- Osjećaj neravnoteže ili vrtoglavice, probleme s hodanjem, ukočenost i grčeve mišića, umor, utrnutost lica, ruku ili nogu
- Akutnu ili kroničnu bol, probleme s mjehurom ili crijevima, seksualne probleme i poteškoće s vidom
- Poteškoće u razmišljanju i koncentraciji, depresiju.

MS može također buknuti s vremenom na vrijeme; to se naziva relapsom.

(Napomene)

Avonex djeluje najbolje kad se koristi u isto vrijeme, jednom tjedno, redovito. Nemojte prekinuti liječenje Avonexom bez da se obratite svom neurologu.

**Avonex može pomoći u smanjenju broja relapsa i usporiti onesposobljujuće učinke MS-e.** Liječnik će Vas savjetovati koliko dugo možete koristiti Avonex ili kad prestati.

### **Kako AVONEX djeluje**

Multipla skleroza je povezana s oštećenjem živaca (u mozgu ili leđnoj moždini). Kod MS-e obrambeni sustav Vašeg organizma reagira protiv vlastitog mijelina - „izolacije“ koja okružuje živčana vlakna. Kad se mijelin ošteti, prijenos poruka između mozga i ostalih dijelova tijela se poremeti. To uzrokuje simptome MS-e. Čini se da Avonex djeluje tako što sprječava obrambeni sustav tijela da napada mijelin.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AVONEX**

### **Nemojte primjenjivati AVONEX**

- **Ako ste alergični** na interferon beta, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **Ako patite od teške depresije** ili razmišljate o samoubojstvu.

**Odmah razgovarajte s liječnikom ako što od navedenog odnosi na Vas.**

(Napomene)

**Avonex i alergijske reakcije.** Budući da se Avonex bazira na proteinu, postoji mala mogućnost pojave alergijske reakcije.

**Više o depresiji.** Ako patite od teške depresije ili razmišljate o samoubojstvu, ne smijete koristiti Avonex.

Moguće je da Vam liječnik propiše Avonex i ako patite od depresije, ali važno je da liječniku kažete da patite od depresije ili bilo kojeg drugog problema koji utječe na Vaše raspoloženje.

### **Upozorenja i mjere opreza**

**Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Avonex ako imate ili ste u prošlosti imali:**

- **Depresiju** ili probleme koji utječu na Vaše raspoloženje
- **Razmišljanja o samoubojstvu.**

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite promjene raspoloženja, ako počnete razmišljati o samoubojstvu, ako se osjećate neuobičajeno tužno, tjeskobno ili bezvrijedno.

- **Epilepsiju** ili druge vrste napadaja koji nisu kontrolirani lijekovima
- **Ozbiljne probleme s bubrežima ili jetrom**
- **Nizak broj bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica**, koji mogu uzrokovati povećani rizik od infekcije, krvarenja ili anemije
- **Probleme sa srcem**, koji mogu uzrokovati simptome poput boli u prsima (*angina*), posebno nakon neke aktivnosti; oticanje gležnjeva, nedostatak zraka (*kongestivno zatajenje srca*); ili nepravilan srčani ritam (*aritmije*).

**Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo koje od navedenih stanja ili ako se ta stanja pogoršaju dok primjenjujete Avonex.**

Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama . Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Avonexa.

Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

**Recite svom liječniku da primjenjujete Avonex:**

- **ako radite krvne pretrage** jer Avonex može utjecati na rezultate

(Napomene)

**Ponekad ćete trebati podsjetiti i ostale medicinske radnike da se liječite Avonexom.** Na primjer, ako su Vam propisani drugi lijekovi ili radite krvne pretrage, Avonex može utjecati na druge lijekove ili na rezultate pretraga.

### **Drugi lijekovi i AVONEX**

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, naročito one za liječenje epilepsije ili depresije. Avonex može utjecati na druge lijekove ili oni mogu utjecati na Avonex. To uključuje i lijekove nabavljene bez recepta.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti, prije uzimanja ovog lijeka posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Ne očekuju se nikakvi štetni učinci na novorođenče/dojenče na majčinom mlijeku. Avonex se može koristiti tijekom dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

**Ako osjećate omaglicu nemojte upravljati vozilom.** Avonex može uzrokovati omaglicu u nekih ljudi. Ako se to dogodi Vama ili ako primijetite da je vaša sposobnost upravljanja narušena zbog pojave nekih drugih nuspojava, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

### **Važne informacije o nekim sastojcima AVONEXA**

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg (1 mmol) natrija u svakoj tjednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati AVONEX**

### **Preporučena doza**

#### **Jedna injekcija Avonexa, jednom tjedno**

Pokušajte koristiti Avonex svaki tjedan isti dan u isto vrijeme.

#### **Nije za djecu**

**Avonex se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.**

Ako ste odlučili započeti liječenje Avonexom, Vaš liječnik Vam može dati Avostartclip titracijski pribor. Avostartclip se pričvrsti na štrcaljku i omogućuje Vam da postupno povećavate dozu Avonexa kad prvi put započinjete s liječenjem. To pomaže pri ublažavanju simptoma sličnih gripici koji se javljaju kod nekih ljudi kad počnu primjenjivati Avonex. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako koristiti Avostartclip titracijski pribor.

(Napomene)

### **Početak uzimanja Avonexa**

Ako prvi put počinjete uzimati Avonex, vaš liječnik Vas može savjetovati da postupno povećavate dozu kako biste se lakše prilagodili učincima Avonexa prije primjene pune doze. Dobit ćete titracijski pribor Avostartclip. Avostartclip se može pričvrstiti na štrcaljku čime se omogućava primjena smanjene doze Avonexa na početku liječenja. Svaki Avostartclip smijete koristiti samo jednom, a zatim ga bacite zajedno s preostalom količinom Avonexa. O detaljnim informacijama o primjeni lijeka porazgovarajte s Vašim liječnikom.

### **Samostalno injiciranje**

Injekciju Avonexa možete si dati samostalno, bez pomoći liječnika ako ste podučeni kako to raditi. Instrukcije o tome kako si samostalno dati injekciju se nalaze na kraju ove upute o lijeku (vidjeti dio 7, *Kako injicirati koristeći AVONEX*).

**Ako imate problema** pri rukovanju štrcaljkom, zatražite od svog liječnika da Vam pomogne.

(Napomene)

**Više detalja o tome kako injicirati Avonex** nalazi se na kraju ove upute.

#### **Zamjenska igla:**

Vaše pakiranje Avonexa već uključuje iglu za injekciju. Ovisno o tipu vašeg tijela, liječnik Vam može propisati manju i tanju iglu. Razgovarajte sa svojim liječnikom je li to primjereno za vas.

**Ako imate problema pri rukovanju štrcaljkom**, razgovarajte sa svojim liječnikom o korištenju držača za štrcaljku. To je posebno oblikovan držač koji Vam pomaže injicirati Avonex.

### **Kako dugo primjenjivati AVONEX**

Liječnik će Vam reći koliko dugo ćete morati primjenjivati Avonex. Važno je da nastavite redovito koristiti Avonex. Nemojte mijenjati način liječenja, osim ako Vaš liječnik ne odredi drugačije.

#### **Ako injicirate više lijeka nego što ste trebali**

Trebali biste primiti samo jednu injekciju Avonexa, jednom tjedno. Ako ikad primijenite više od jedne injekcije Avonexa u periodu od 3 dana, **odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.**

#### **Ako ste propustili injicirati lijek**

**Ako ste propustili uobičajenu tjednu dozu**, injicirajte propuštenu dozu čim prije. Pričekajte da nakon toga prođe tjedan dana, prije nego ponovno injicirate Avonex. Svaki idući tjedan nastavite injicirati na taj novi dan. Ako imate neki dan koji preferirate za primjenjivanje Avonexa, razgovarajte sa svojim liječnikom o upravljanju s dozom lijeka, kako biste se vratili na dan koji preferirate. Nemojte uzeti dvije injekcije kako biste nadoknadili propuštenu injekciju.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

(Napomene)

Iako bi Vas popis mogućih nuspojava mogao zabrinuti, moguće je da ne dobijete niti jednu nuspojavu.

### **Ozbiljne nuspojave: potražite medicinsku pomoć**

#### **Ozbiljne alergijske reakcije**

Ako Vam se pojavi bilo koje od sljedećeg:

- Oticanje lica, usana ili jezika
- Teškoće u disanju
- Osip.

**Odmah nazovite liječnika.** Nemojte više primjenjivati Avonex prije nego što razgovarate s liječnikom.

#### **Depresija**

Ako Vam se pojavi bilo koji od simptoma depresije:

- Osjećate se neuobičajeno tužno, tjeskobno ili bezvrijedno.

**Odmah nazovite liječnika.**

#### **Jetreni problemi**

Ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- Žutilo kože ili bjeloočnica (*žutica*)
- Svrbež po cijelom tijelu
- Osjećaj mučnine, nagon na povraćanje (*mučnina i povraćanje*)
- Lako nastajanje modrica po koži.

**Odmah nazovite liječnika** jer to mogu biti znakovi mogućih jetrenih problema.

### **Nuspojave opažene u kliničkim istraživanjima**

(Napomene)

**Nuspojave opažene u kliničkim istraživanjima.** To su nuspojave koje su prijavljene kad je Avonex bio testiran. Brojevi su temeljeni na tome koliko je osoba izjavilo da ima nuspojavu. Time se dobiva predodžba o tome koja je vjerojatnost da i Vi dobijete slične nuspojave.

#### **Vrlo česte nuspojave**

(*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- Simptomi slični gripi - glavobolja, bol u mišićima, zimica, vrućica: vidi *Simptomi slični gripi*, ispod
- Glavobolja.

#### **Česte nuspojave**

(*mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba*)

- Gubitak apetita
- Osjećaj slabosti i umora
- Teškoće u spavanju
- Depresija
- Crvenilo uz osjećaj vrućine
- Curenje nosa
- Proljev (*rijetka stolica*)
- Osjećaj mučnine ili nagon na povraćanje (*mučnina ili povraćanje*)
- Utrnulost ili trnci na koži
- Osip, pojava modrica na koži
- Pojačano znojenje, znojenje po noći



- Bol u mišićima, zglobovima, rukama, nogama ili vratu
- Grčevi mišića, ukočenost zglobova i mišića
- Bol, pojava modrice i crvenila na mjestu injiciranja
- Promjene u nalazima krvnih pretraga. Simptomi koje biste mogli primijetiti su umor, ponovljene infekcije, neobjašnjivo nastajanje modrica ili krvarenja.

### **Manje česte nuspojave**

*(mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)*

- Gubitak kose
- Promjene Vaših mjesečnica
- Osjećaj pečenja na mjestu injiciranja.

### **Rijetke nuspojave**

*(mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)*

- Teškoće u disanju.
  - Problemi s bubrezima uključujući ožiljke koji mogu smanjiti funkciju Vaših bubrega
- Ako Vam se pojave neki ili svi ovi simptomi:
- Pjenušava mokraća
  - Umor
  - Oticanje, posebno gležnjeva i očnih kapaka, i povećanje tjelesne težine.

**Obavijestite svojeg liječnika jer to mogu biti znakovi mogućih problema s bubrezima.**

- Krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.

**Ako vas muči bilo koja od nuspojava, razgovarajte sa svojim liječnikom.**

### **Druge nuspojave**

(Napomene)

**Ove nuspojave su opažene u ljudi koji su primali Avonex, međutim nije poznato koja je vjerojatnost njihove pojavnosti.**

- Premalo ili previše aktivna štitnjača
- Nervoza ili tjeskoba, emocionalna nestabilnost, iracionalne misli ili halucinacije (kad čujete ili vidite stvari koje nisu realne), konfuzija ili samoubojstvo
- Utrnulost, omaglica, napadaji ili konvulzije i migrene
- Svjesnost kucanja srca (*palpitacije*), brzo ili nepravilno kucanje srca ili srčani problemi koji mogu imati sljedeće simptome: smanjena sposobnost vježbanja, nemogućnost ravnog ležanja u krevetu, nedostatak zraka ili oticanje gležnjeva.
- Jetreni problemi prema opisu gore
- Koprivnjača ili osip s plikovima, svrbež, pogoršanje psorijaze ako ju imate
- Oticanje ili krvarenje na mjestu injiciranja ili bol u prsima nakon injekcije
- Dobivanje ili gubljenje na tjelesnoj težini
- Promjene rezultata pretraga, uključujući i promjene u testu jetrene funkcije.
- Plućna arterijska hipertenzija: bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s lijekovima koji sadrže interferon beta.

**Ako vas muči bilo koja od nuspojava, razgovarajte sa svojim liječnikom.**

### Nuspojave injekcije

- **Osjećaj nesvjestice:** Prvu injekciju Avonexa bi Vam trebao dati Vaš liječnik. Moguće je da osjetite nesvjesticu. Moguće je da se zaista i onesvijestite. Mala je vjerojatnost da se to ponovno dogodi.
- **Odmah nakon injekcije može se javiti napetost ili slabost u mišićima** – slično kao kad imate relaps. To je rijetko. To se događa samo pri injiciranju i učinak brzo prođe. To se može se dogoditi svaki put nakon uvođenja liječenja s Avonexom.
- **Ako primijetite iritaciju ili probleme s kožom** nakon injekcije, razgovarajte sa svojim liječnikom.

### Simptomi slični gripi

(Napomene)

#### Tri su jednostavna načina za ublažavanje simptoma sličnih gripi:

1. **Injicirajte Avonex neposredno prije spavanja.** Time možda prespavate te nuspojave.
2. **Uzmite paracetamol ili ibuprofen pola sata prije injekcije Avonexa i nastavite ih uzimati jedan dan.** Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o prikladnoj dozi.
3. **Ako imate vrućicu, pijte puno vode** kako biste ostali hidrirani.

Neki se ljudi osjećaju kao da imaju gripu nakon injekcije Avonexa. Znakovi su:

- Glavobolja
- Bol u mišićima
- Zimica ili vrućica.

#### Ti simptomi nisu stvarna gripa.

Ne možete ih prenijeti na nekog drugog. Češći su na početku liječenja Avonexom. Vaš liječnik Vam može dati Avostartclip titracijski pribor čime se omogućava postupno povećanje doze na početku liječenja. To pomaže ublažavanju simptoma sličnih gripi. S dužim korištenjem injekcija simptomi slični gripi se postupno smanjuju.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Radi poboljšanja sljedivosti ovog lijeka liječnik ili ljekarnik u Vaš karton trebaju zabilježiti naziv i broj serije lijeka koji Vam je dan. Bilo bi dobro da i sami zabilježite te detalje za slučaj da Vas netko ubuduće upita o njima.

## 5. Kako čuvati AVONEX

**Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

**Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.**

Čuvati u originalnom pakiranju (zatvoreni plastični spremnik) radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (između 2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Avonex se također može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15 °C - 30 °C) do jednog tjedna.

**NEMOJTE primijeniti Avonex ako primijetite:**

- Napunjena štrcaljka je slomljena.

- Zatvoreni plastični spremnik je oštećen ili otvoren.
- Otopina je obojena ili sadrži vidljive plutajuće čestice.
- Zaštitni zatvarač s evidencijom otvaranja je slomljen.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što AVONEX sadrži

**Djelatna tvar** je: interferon beta-1a 30 mikrograma/0,5 ml

**Drugi sastojci** su: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, argininklorid, polisorbit 20 i voda za injekcije.

### Kako AVONEX izgleda i sadržaj pakiranja

**Avonex otopina za injekciju je dostupna kao otopina spremna za primjenu.**

U kutiji Avonexa nalaze se četiri ili dvanaest napunjenih štrcaljki spremnih za primjenu, a svaka sadrži 0,5 ml bistre, bezbojne tekućine. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Svaka štrcaljka je pakirana u zatvoreni plastični spremnik. U spremniku je dodatno priložena igla za davanje injekcije.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

#### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet je:

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

#### Avonex proizvodi:

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Danska

Možete dobiti veću tiskanu verziju ove upute o lijeku tako da nazovete lokalnog predstavnika.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**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 40

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

☎ +371 68 688 158

**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

**România**

Johnson &amp; 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**

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

## 7. Kako injicirati AVONEX

### Trebali biste proći obuku o tome kako injicirati Avonex.

Ove bilješke su podsjetnik. Ako postoji nešto oko čega niste sigurni, provjerite to sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

### Gdje injicirati

- **Avonex se injicira u mišić**, na primjer u gornji, vanjski dio bedrenog mišića. Ne preporučuje se injicirati Avonex u stražnjicu.
- **Koristite različito mjesto injiciranja svaki tjedan.** To smanjuje rizik od iritacije kože i mišića.
- **Izbjegavajte** područja kože s modricama, koja bole ili su inficirana, ili ako postoji otvorena rana

### Sadržaj plastičnog spremnika



### A. Priprema

1. **Izvadite jedan zatvoreni plastični spremnik iz hladnjaka**
  - Provjerite rok valjanosti na pokrovu spremnika. Nemojte koristiti ako je istekao rok valjanosti.
  - Skinite u potpunosti papirni pokrov. Provjerite nalaze li se napunjena štrcaljka i igla za injekciju unutar spremnika (vidjeti sliku „Sadržaj plastičnog spremnika“).
2. **Ostavite da se štrcaljka ugrije**
  - Ostavite je na sobnoj temperaturi pola sata. Na taj je način injiciranje puno ugodnije nego injiciranje odmah nakon vađenja iz hladnjaka.

**Savjet:** Ne koristite vanjske izvore topline poput vruće vode kako biste zagrijali štrcaljku.
3. **Temeljito operite ruke sapunom i vodom, te ih osušite.**
4. **Pripremite vatu natopljenu alkoholom i flastere** (nisu uključeni u pakiranje) ako će Vam trebati.

**Pronađite čistu, tvrdu površinu i odložite na nju sve dijelove potrebne za injekciju. Odložite spremnik na tu površinu.**

## B. Priprema injekcije

1



### Pregledajte otopinu u štrcaljki

**Treba biti bistra i bezbojna.** Ako je otopina za injekciju zamućena, obojena ili sadrži vidljive, plutajuće čestice, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.

2



### Odstranite zatvarač sa štrcaljke

Štrcaljka ima bijeli zaštitni zatvarač s evidencijom otvaranja.

**Provjerite je li zatvarač na svom mjestu i nije li već otvaran.**

Ako Vam se čini da je otvaran, nemojte upotrijebiti tu štrcaljku.

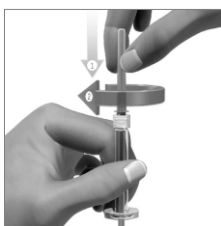
Primite štrcaljku tako da je bijeli zatvarač okrenut prema gore.

**Savinite zatvarač pod pravim kutom dok ga ne odvojite.**

Ne dirajte mjesto spajanja.

Ne gurajte klip.

3



### Pričvrstite iglu

Otvorite iglu kako bi izložili mjesto spajanja. Zadržite na njoj zaštitni pokrov.

**Pritisnite iglu za injekciju na štrcaljku.**

**Okrećite iglu u smjeru kazaljke na satu dok ne sjedne na svoje mjesto.**

**Savjet:** Uvjerite se da je igla za injekciju dobro pričvršćena na štrcaljku.

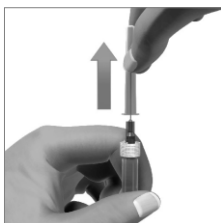
U suprotnom može doći do istjecanja otopine.

Ako Vam je rečeno da postupno povećavate dozu Avonexa, možda ćete trebati koristiti Avostartclip titracijski pribor kojeg ćete dobiti od svog liječnika.

Za više detalja, obratite se svojem liječniku.

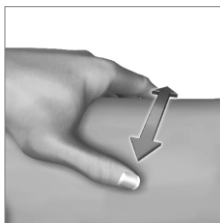
**Sada skinite zaštitni plastični pokrov s igle.** Nemojte ga okretati.

**Savjet:** Ako okrećete pokrov igle dok ga skidate, mogli biste slučajno skinuti i iglu.



## C. Davanje injekcije

1



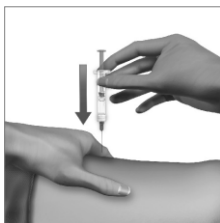
### Očistite i rastegnite mjesto injiciranja

Ako je potrebno, koristite vatu natopljenu alkoholom kako biste brisanjem očistili kožu na mjestu kojeg ste izabrali za injiciranje. Pustite da se koža osuši.

**Jednom rukom rastegnite kožu oko mjesta injiciranja.**

Opustite mišić.

2



### Injicirajte

**Brzim potezom ubodite iglu kao strelicu** pod pravim kutom kroz kožu u mišić.

Igla mora potpuno ući u tkivo.

Polagano injicirajte pritišćući klip dok se štrcaljka ne isprazni.

Ako koristite štrcaljku s pričvršćenim Avostartclipom, dobit ćete manju dozu Avonexa.

Štrcaljka se neće isprazniti.

3



### Izvcite iglu

Držeći kožu i dalje čvrsto rastegnutom ili stiskajući kožu oko mjesta injiciranja, izvcite iglu.

Ako koristite vatu natopljenu alkoholom, pritisnite s njom mjesto injiciranja.

Ako je potrebno, stavite flaster na mjesto injiciranja.



### Pravilno uklanjanje otpada

Jednom kad ste završili postupak injiciranja, odložite štrcaljku s iglom u odgovarajući spremnik (spremnik za oštre predmete), ne u običnu kantu za smeće.

Ako ste koristili Avostartclip, štrcaljku (i Avostartclip) morate baciti poslije uporabe. Neiskorištenu količinu Avonexa **ne smijete** više upotrijebiti. Otpadni papir i korištene vate možete odlagati u običnu kantu za smeće.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### AVONEX 30 mikrograma/0,5ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (interferon beta-1a) Napunjena brizgalica

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

Čak i ako ste prije primjenjivali Avonex, moguće je da su se neke informacije promijenile.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

(Napomene)

Ova uputa o lijeku se povremeno mijenja.  
Provjerite svaki put kad dobijete novi recept za lijek je li uputa o lijeku obnovljena.

(Napomene)

Ako postoji nešto oko čega niste sigurni, provjerite to sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

#### **U ovoj uputi...**

Na stranicama s desne strane nalaze se informacije koje ćete trebati za ispravnu primjenu Avonex Pena.

Na svakoj lijevoj stranici naći ćete korisne savjete i objašnjenja kako dobiti najviše koristi od svog lijeka.

Unutar zadnjih korica nalazi se složen dijagram koji se može rastvoriti, a na kojem imate sve informacije potrebne za injiciranje Vašeg Avonex Pena.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je AVONEX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AVONEX
3. Kako primjenjivati AVONEX PEN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AVONEX PEN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Kako injicirati koristeći AVONEX PEN

#### **1. Što je AVONEX i za što se koristi**

(Napomene)

**Avonex djeluje najbolje ako ga koristite:**

- **u isto vrijeme**
- **jednom tjedno**
- **redovito**

Nemojte prekinuti liječenje Avonexom bez da se obratite svom neurologu.



## Što je AVONEX

**Avonex Pen se koristi za davanje injekcije Avonexa.** Djelatna tvar Avonexa je protein koji se naziva *interferon beta-1a*. Interferoni su prirodne tvari koje nastaju u Vašem tijelu kako bi pomogle zaštititi Vas od infekcija i bolesti. Protein u Avonexu je napravljen od točno istih sastojaka kao interferon beta koji se nalazi u ljudskom tijelu.

### Za što se koristi AVONEX

**Avonex se koristi za liječenje multiple skleroze (MS).** Liječenje Avonexom može pomoći u spriječavanju pogoršanja bolesti, međutim neće izliječiti MS-u.

**Svatko ima svoju skupinu simptoma MS-e.** Oni mogu uključivati:

- Osjećaj neravnoteže ili vrtoglavice, probleme s hodanjem, ukočenost i grčeve mišića, umor, utrnutost lica, ruku ili nogu
- Akutnu ili kroničnu bol, probleme s mjehurom ili crijevima, seksualne probleme i poteškoće s vidom
- Poteškoće u razmišljanju i koncentraciji, depresiju.

MS može također buknuti s vremena na vrijeme; to se naziva relapsom.

**Avonex može pomoći u smanjenju broja relapsa i usporiti onesposobljujuće učinke MS-e.**

Liječnik će Vas savjetovati koliko dugo možete koristiti Avonex ili kad prestati.

### Kako AVONEX djeluje

Multipla skleroza je povezana s oštećenjem živaca (u mozgu ili leđnoj moždini). Kod MS-e obrambeni sustav Vašeg organizma reagira protiv vlastitog mijelina - „izolacije“ koja okružuje živčana vlakna. Kad se mijelin ošteti, prijenos poruka između mozga i ostalih dijelova tijela se poremeti. To uzrokuje simptome MS-e. Čini se da Avonex djeluje tako što sprječava obrambeni sustav tijela da napada mijelin.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AVONEX

(Napomene)

### Avonex i alergijske reakcije

Budući da se Avonex bazira na proteinu, postoji mala mogućnost pojave alergijske reakcije.

### Više o depresiji

Ako patite od teške depresije ili razmišljate o samoubojstvu, ne smijete koristiti Avonex.

Moguće je da Vam liječnik propiše Avonex i ako patite od depresije, ali važno je da liječniku kažete da patite od depresije ili bilo kojeg drugog problema koji utječe na Vaše raspoloženje.

### Nemojte primjenjivati AVONEX:

- **Ako ste alergični** na interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **Ako patite od teške depresije** ili razmišljate o samoubojstvu.

**Odmah razgovarajte s liječnikom ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas.**

### Upozorenja i mjere opreza

**Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Avonex ako imate ili ste u prošlosti imali:**

- **Depresiju** ili probleme koji utječu na Vaše raspoloženje
- **Razmišljanja o samoubojstvu**

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite promjene raspoloženja, ako počnete razmišljati o samoubojstvu, ako se osjećate neuobičajeno tužno, tjeskobno ili bezvrijedno.

- **Epilepsiju** ili druge vrste napadaja koji nisu kontrolirani lijekovima
- **Ozbiljne probleme s bubrežima ili jetrom**
- **Nizak broj bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica**, koji mogu uzrokovati povećani rizik od infekcije, krvarenja ili anemije
- **Probleme sa srcem** koji mogu uzrokovati simptome poput boli u prsima (*angina*), posebno nakon neke aktivnosti; oticanje gležnjeva, nedostatak zraka (*kongestivno zatajenje srca*); ili nepravilan srčani ritam (*aritmije*).

**Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo koje od navedenih stanja** ili ako se ta stanja pogoršaju dok primjenjujete Avonex.

Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Avonexa.

Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

**Recite svom liječniku da primjenjujete Avonex:**

- **ako radite krvne pretrage** jer Avonex može utjecati na rezultate.

(Napomene)

**Ponekad ćete trebati podsjetiti i ostale medicinske radnike da se liječite Avonexom.** Na primjer, ako su Vam propisani drugi lijekovi ili radite krvne pretrage, Avonex može utjecati na druge lijekove ili na rezultate pretraga.

## Drugi lijekovi i AVONEX

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, naročito one za liječenje epilepsije ili depresije. Avonex može utjecati na druge lijekove ili oni mogu utjecati na Avonex. To uključuje i lijekove nabavljene bez recepta.

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti, prije uzimanja ovog lijeka posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Ne očekuju se nikakvi štetni učinci na novorođenče/dojenče na majčinom mlijeku. Avonex se može koristiti tijekom dojenja.

## Upravljanje vozilima i strojevima

**Ako osjećate omaglicu nemojte upravljati vozilom.** Avonex može uzrokovati omaglicu u nekih ljudi. Ako se to dogodi Vama ili ako primijetite da je Vaša sposobnost upravljanja narušena zbog pojave nekih drugih nuspojava, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

## Važne informacije o nekim sastojcima Avonexa

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg (1 mmol) natrija u svakoj tjednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako primjenjivati AVONEX PEN

(Napomene)

**Postoji više detalja kako injicirati koristeći Avonex Pen: nalaze se u dijelu koji se može rastvoriti na kraju ove upute.**

#### **Preporučena tjedna doza**

**Jedna injekcija koristeći Avonex Pen, jednom tjedno.**

Pokušajte koristiti Avonex svaki tjedan isti dan u isto vrijeme.

#### **Nije za djecu**

**Avonex se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.**

#### **Samostalno injiciranje**

Injekciju Avonexa možete si dati samostalno koristeći Avonex Pen, bez pomoći liječnika ako ste podučeni kako to raditi. Instrukcije o tome kako si samostalno dati injekciju se nalaze na kraju ove upute o lijeku (vidjeti dio 7, *Kako injicirati Avonex Pen*).

**Ako imate problema** pri rukovanju Avonex Penom, zatražite od svog liječnika da Vam pomogne.

#### **Kako dugo primjenjivati AVONEX**

Liječnik će Vam reći koliko dugo ćete trebati primjenjivati Avonex. Važno je da nastavite redovito koristiti Avonex. Nemojte mijenjati način liječenja, osim ako Vaš liječnik ne odredi drugačije.

#### **Ako injicirate više lijeka nego što ste trebali**

Trebali biste injicirati koristeći samo jedan Avonex Pen jednom tjedno. Ako ikad primijenite više od jedne Avonex Pen injekcije u razdoblju od 3 dana, **odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet.**

#### **Ako ste propustili injicirati injekciju**

**Ako ste propustili uobičajenu tjednu dozu**, injicirajte propuštenu dozu čim prije. Pričekajte da nakon toga prođe tjedan dana, prije nego ponovno injicirate Avonex Pen. Svaki idući tjedan nastavite injicirati na taj novi dan. Ako imate neki dan koji preferirate za primjenjivanje Avonexa, razgovarajte sa svojim liječnikom o upravljanju s dozom lijeka, kako biste se vratili na dan koji preferirate. Nemojte primijeniti dvije injekcije kako biste nadoknadili propuštenu injekciju.

### 4. Moguće nuspojave

(Napomene)

Iako bi Vas popis mogućih nuspojava mogao zabrinuti, moguće je da ne dobijete niti jednu nuspojavu.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Ozbiljne nuspojave: potražite medicinsku pomoć**

##### **Ozbiljne alergijske reakcije**

Ako Vam se pojavi bilo koje od sljedećeg:

- oticanje lica, usana ili jezika

- teškoće u disanju
- osip.

**Odmah nazovite liječnika.** Nemojte više primjenjivati Avonex prije nego što porazgovarate s liječnikom.

### Depresija

Ako Vam se pojavi bilo koji od simptoma depresije:

- osjećate se neuobičajeno tužno, tjeskobno ili bezvrijedno.

**Odmah nazovite liječnika.**

### Jetreni problemi

Ako Vam se pojave bilo koji od sljedećih simptoma:

- žutilo kože ili bjeloočnica (*žutica*)
- svrbež po cijelom tijelu
- osjećaj mučnine, nagon na povraćanje (*mučnina i povraćanje*)
- lako nastajanje modrica po koži.

**Odmah nazovite liječnika** jer to mogu biti znakovi mogućih jetrenih problema.

### Nuspojave opažene u kliničkim istraživanjima

(Napomene)

#### Nuspojave opažene u kliničkim istraživanjima.

To su nuspojave koje su prijavljene kad je Avonex bio testiran. Brojevi su temeljeni na tome koliko je osoba izjavilo da ih imaju. Time se dobiva predodžba o tome koja je vjerojatnost da i Vi dobijete slične nuspojave.

#### Vrlo česte nuspojave (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- Simptomi slični gripi - glavobolja, bol u mišićima, zimica, vrućica: vidi *Simptomi slični gripi*,
- Glavobolja.

#### Česte nuspojave (*mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba*)

- Gubitak apetita
- Osjećaj slabosti i umora
- Problem sa spavanjem
- Depresija
- Crvenilo uz osjećaj vrućine
- Curenje nosa
- Proljev (*rijetka stolica*)
- Osjećaj mučnine ili nagon na povraćanje (*mučnina ili povraćanje*)
- Utrnulost ili trnci na koži
- Osip, pojava modrica na koži
- Pojačano znojenje, znojenje po noći
- Bol u mišićima, zglobovima, rukama, nogama ili vratu
- Grčevi mišića, ukočenost zglobova i mišića
- Bol, pojava modrice i crvenila na mjestu injiciranja
- Promjene u nalazima krvnih pretraga. Simptomi koje biste mogli primijetiti su umor, ponovljene infekcije, neobjašnjivo nastajanje modrica ili krvarenja.

#### Manje česte nuspojave (*mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba*)

- Gubitak kose
- Promjene Vaših mjesečnica
- Osjećaj pečenja na mjestu injiciranja.

### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)**

- Teškoće u disanju
- Problemi s bubrezima uključujući ožiljke koji mogu smanjiti funkciju Vaših bubrega  
Ako Vam se pojave neki ili svi ovi simptomi:
  - Pjenušava mokraća
  - Umor
  - Oticanje, posebno gležnjeva i očnih kapaka, i povećanje tjelesne težine.

#### **Obavijestite svojeg liječnika jer to mogu biti znakovi mogućih problema s bubrezima.**

- Krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.

**Ako Vas muči bilo koja od nuspojave, razgovarajte sa svojim liječnikom.**

### **Druge nuspojave**

(Napomene)

**Ove nuspojave su opažene u ljudi koji su dobivali Avonex, međutim nije poznato koja je vjerojatnost njihove pojavnosti.**

**Ako osjećate omaglicu nemojte upravljati vozilom.**

- premalo ili previše aktivna štitnjača
- nervoza ili tjeskoba, emocionalna nestabilnost, iracionalne misli ili halucinacije (kad čujete ili vidite stvari koje nisu realne), zbunjenost ili samoubojstvo
- utrnulost, omaglica, napadaji ili konvulzije i migrene
- svjesnost kucanja srca (*palpitacije*), brzo ili nepravilno kucanje srca ili srčani problemi koji mogu imati sljedeće simptome: smanjena sposobnost vježbanja, nemogućnost ravnog ležanja u krevetu, nedostatak zraka ili oticanje gležnjeva.
- jetreni problemi prema opisu gore
- koprivnjača ili osip s plikovima, svrbež, pogoršanje psorijaze ako ju imate
- oticanje ili krvarenje na mjestu injiciranja ili bol u prsima nakon injekcije
- dobivanje ili gubljenje na tjelesnoj težini
- promjene rezultata pretraga, uključujući i promjene u testu jetrene funkcije.
- Plućna arterijska hipertenzija: bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskom točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s lijekovima koji sadrže interferon beta.

**Ako Vas muči bilo koja od nuspojave, razgovarajte sa svojim liječnikom.**

### **Nuspojave injekcije**

- **Osjećaj nesvjestice:** Prvu injekciju Avonexa bi Vam trebao dati Vaš liječnik. Moguće je da osjetite nesvjesticu. Moguće je da se zaista i onesvijestite. Mala je vjerojatnost da se to dogodi ponovno.
- **Odmah nakon injekcije može se javiti napetost ili slabost u mišićima** – slično kao kad imate relaps. To je rijetko. To se događa samo kad dobivate injekciju i učinak brzo prođe. To se može dogoditi svaki put nakon uvođenja liječenja s Avonexom.
- **Ako primijetite iritaciju ili probleme s kožom** nakon injekcije, razgovarajte sa svojim liječnikom.

## Simptomi slični gripi

(Napomene)

### Tri su jednostavna načina za ublažavanje simptoma sličnih gripi:

1. **Injicirajte Avonex Pen neposredno prije spavanja.** Time možda prespavate te nuspojave.
2. **Uzmite paracetamol ili ibuprofen pola sata prije** Avonex Pen injekcije i nastavite ih uzimati jedan dan. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o prikladnoj dozi.
3. **Ako imate vrućicu, pijte puno vode** kako biste ostali hidrirani.

Neki se ljudi osjećaju kao da imaju gripu nakon primjene Avonex Pena. Znakovi su:

- glavobolja
- bol u mišićima
- zimica ili vrućica

### Ti simptomi nisu stvarna gripa.

Ne možete ih prenijeti na nekog drugog. Češći su na početku liječenja Avonexom. S dužim korištenjem injekcija će se simptomi slični gripi postupno smanjivati.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Radi poboljšanja sljedivosti ovog lijeka liječnik ili ljekarnik u Vaš karton trebaju zabilježiti naziv i broj serije lijeka koji Vam je dan. Bilo bi dobro da i sami zabilježite te detalje za slučaj da Vas netko ubuduće upita o njima.

## 5. Kako čuvati AVONEX PEN

**Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

**Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.**

Avonex Pen sadrži napunjenu štrcaljku Avonexa. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (između 2 °C i 8 °C). Ne zamrzavati.

Avonex Pen se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15 °C - 30 °C) do jednog tjedna.

**Nemojte primijeniti Avonex Pen** ako primijetite:

- Brizgalica je slomljena.
- Otopina je obojena ili u njoj možete vidjeti plutajuće čestice.
- Zaštitni zatvarač s evidencijom otvaranja je slomljen.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što AVONEX PEN sadrži

**Djelatna tvar je:** interferon beta-1a 30 mikrograma/0,5 ml

**Drugi sastojci su:** natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, argininklorid, polisorbit 20 i voda za injekcije.

### Kako AVONEX PEN izgleda i sadržaj pakiranja

Svako pojedino pakiranje sadrži jedan Avonex Pen, jednu iglu i jedan poklopac za brizgalicu. Avonex Pen sadrži napunjenu štrcaljku Avonexa, i smije se jedino koristiti nakon odgovarajuće obuke. Avonex Pen je dostupan u pakiranjima od četiri ili dvanaest, za jedan ili tri mjeseca injekcija.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

#### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet je:

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

#### Avonex proizvodi:

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Danska

Možete dobiti veću tiskanu verziju ove upute o lijeku tako da nazovete lokalnog predstavnika.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

#### **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

**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 40

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
☎ +371 68 688 158

**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**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.



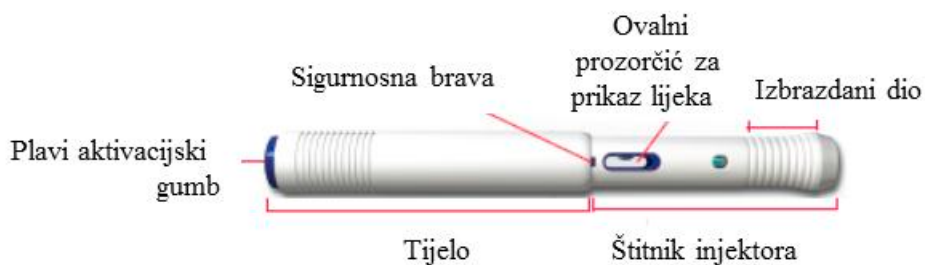
## 7. Kako injicirati koristeći AVONEX PEN

### Avonex Pen (za jednokratnu uporabu)

#### Sadržaj pakiranja - Avonex Pen, igla i Avonex Pen zatvarač



#### Avonex Pen – pripremljen za injiciranje



#### Avonex Pen – nakon injiciranja (spreman za odbaciti)



#### Trebali biste proći obuku o tome kako injicirati Avonex Pen.

Ove bilješke su podsjetnik. Ako postoji nešto oko čega niste sigurni ili imate problem, provjerite to sa svojim liječnikom ili ljekarnikom

#### Gdje injicirati

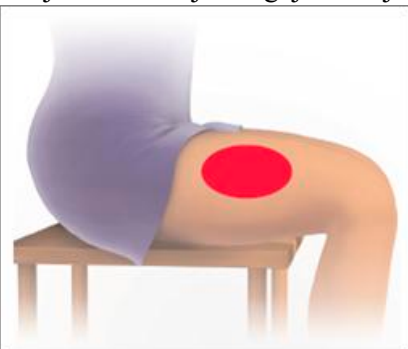
(Obavijesne bilješke)

#### Koristite drugo mjesto injiciranja svaki tjedan

Najbolje mjesto je gornji, vanjski dio bedrenog mišića.

Izmjenjujte lijevo i desno bedro.

Bilježite svaki tjedan gdje ste injicirali.



- **Avonex se injicira u mišić**, najbolje u **gornji, vanjski dio bedrenog** mišića, kako je prikazano na grafičkom prikazu nasuprot. Ne preporučuje se injicirati Avonex u stražnjicu.
- **Koristite različito mjesto injiciranja svaki tjedan.** To smanjuje rizik od iritacije kože i mišića.
- **Izbjegavajte** područja kože s modricama, koja bole ili su inficirana ili ako postoji otvorena rana.

(Napomene)

Okrenite

## A. Priprema

### 1. Izvadite iz hladnjaka jedan Avonex Pen

Provjerite da pakiranje sadrži jedan Avonex Pen, jednu iglu i jedan zatvarač za brizgalicu.

Nemojte tresti Avonex Pen.

Provjerite rok valjanosti na naljepnici Avonex Pena.

Ne smije se koristiti ako je istekao rok valjanosti.

### 2. Ostavite Avonex Pen da se ugrije

Ostavite ga na sobnoj temperaturi pola sata. Na taj je način injiciranje puno ugodnije nego kad se injicira odmah nakon vađenja iz hladnjaka.

**Savjet:** Ne koristite vanjske izvore topline poput vruće vode kako biste zagrijali Avonex Pen.

### 3. Temeljito operite ruke sapunom i vodom te ih osušite.

### 4. Pripremite vatu natopljenu alkoholom i flastere (nisu dostavljeni) ukoliko su Vam potrebni.

### 5. Pronađite čistu, tvrdnu površinu i odložite na nju sve dijelove potrebne za injekciju.

(Napomene)

Rastvorite

## B. Priprema Avonex Pena

1



### 1 Odstranite zaštitni zatvarač s evidencijom otvaranja

Provjerite je li zatvarač na svom mjestu i nije li već otvaran. Ako Vam se čini da je otvaran, nemojte upotrijebiti taj Avonex Pen.

- Držite Avonex Pen tako da je zatvarač okrenut prema gore.
- **Savijte zatvarač pod pravim kutom dok ga ne odvojite.**
- **Nemojte dirati izložen stakleni vrh.**

Savjet: Stavite brizgalicu na stol prije početka 2. koraka .

2



### 2 Pričvrstite iglu

- Avonex Pen dizajniran je tako da funkcioniira samo s priloženom iglom.
- **Maknite foliju** s baze pokrova za iglu.
- Pričvrstite iglu pritisnuvši je na stakleni vrh brizgalice s uloškom  
Držite brizgalicu uspravno.
- **Nemojte ukloniti pokrov za iglu.**
- Pažljivo okrenite iglu u smjeru kazaljke na satu sve dok nije dobro učvršćena jer u suprotnom bi igla mogla propuštati tekućinu. Ukoliko propušta, možda nećete dobiti punu dozu.

Savjet: zaštitni pokrov za iglu automatski će se odvojiti tijekom 3. koraka, vidjeti dolje.

3



### 3 Produžite štitnik injektora

- Čvrsto držite tijelo brizgalice jednom rukom. Usmjerite zaštitni pokrov igle podalje od Vas i drugih.
- Upotrijebite drugu ruku i jednim brzim pokretom **povucite štitnik injektora (izbrazdani dio) preko igle** dok igla ne bude sasvim prekrivena.
- **Plastični pokrov igle će iskočiti.**

Savjet: **Nemojte u isto vrijeme pritisnuti** plavi gumb za aktivaciju.

4



### 4 Provjerite je li štitnik injektora ispravno produžen

- Provjerite je li štitnik injektora potpuno produžen. Bit će vidljiv mali pravokutni prozorčić pored ovalnog prozorčića za prikaz lijeka. To je sigurnosna brava.

5



### 5 Provjerite tekućinu

- Pogledajte kroz ovalni prozorčić za prikaz lijeka. Tekućina treba biti bistra i bezbojna.

Ukoliko je otopina za injekciju zamućena, obojena ili sadrži plutajuće čestice **nemojte koristiti tu brizgalicu**. Mjehurić(i) zraka su normalna pojava.

## C. Primjena Avonex Pena

1



### 1 Očistite mjesto injiciranja

Ako je potrebno, koristite vatu natopljenu alkoholom kako biste brisanjem očistili kožu na mjestu kojeg ste izabrali za injiciranje. Pustite da se koža osuši.

Savjet: Najbolje mjesto je gornji, vanjski dio bedra.

2



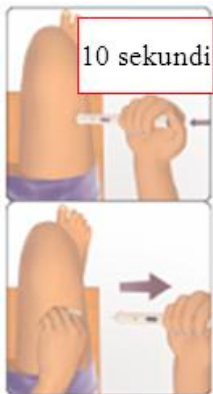
Vidljiva sigurnosna brava | Otpuštena sigurnosna brava

### 2 Stavite Avonex Pen na kožu

- Držite tijelo brizgalice jednom rukom pod pravim kutom prema mjestu injiciranja. Prozorčići na brizgalici moraju biti vidljivi. Savjet: Pazite da ne pritisnete prerano plavi aktivacijski gumb.
- Čvrsto pritisnite tijelo brizgalice s uloškom na kožu kako biste **otпусти sigurnosnu bravu**.
- Provjerite je li sigurnosna brava otpuštena. Mali pravokutni prozorčić će nestati. Avonex Pen je sada spreman za injiciranje.

Savjet: Nastavite držati brizgalicu s uloškom čvrsto na koži.

3



### 3 Davanje injekcije

- **Pritisnite plavi aktivacijski gumb palcem kako biste započeli injiciranje.**

Čut ćete „klik“ koji označava da je proces injiciranja započeo. **Nemojte podizati brizgalicu s kože.**

- Nastavite držati brizgalicu na koži i polako odbrojite **punih 10 sekundi**.
- Nakon 10 sekundi ravno izvucite brizgalicu kako biste uklonili iglu s mjesta injiciranja.
- Primijenite pritisak na mjesto injiciranja nekoliko sekundi. Ako primijetite krv na mjestu injiciranja, obrišite ju.

4



### 4 Potvrđivanje injiciranja

- **Provjerite okrugli prozorčić.** Kad je dostavljena cijela doza prozorčić će biti obojen **žuto**.
- Nemojte ponovno upotrijebiti Avonex Pen. Namijenjen je isključivo za **jednokratnu upotrebu**.

5



## 5. Odlaganje

- Stavite zatvarač brizgalice na ravnu, tvrdu površinu.

Savjet: **Nemojte držati zatvarač brizgalice.** Možete se povrijediti iglom.

- Umetnite iglu ravno u zatvarač brizgalice.
- Pritisnite **čvrsto** sve dok ne čujete „klik“ kako biste zatvorili iglu. Možda ćete trebati koristiti obje ruke. Jednom kad je brizgalica zatvorena, nema opasnosti od povrede.
- Zbrinite otpad pravilno. Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik Vam trebaju dati instrukcije kako odložiti korišteni Avonex Pen, na primjer u spremnik za otpad oštrih predmeta. Uvijek slijedite lokalne smjernice.