

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna siringa preriempita da 0,5 ml contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a.

La concentrazione è pari a 30 microgrammi per 0,5 ml.

Usando lo Standard Internazionale per l'interferone dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 30 microgrammi di AVONEX contengono 6 milioni di UI di attività antivirale. L'attività riferita ad altri standard non è conosciuta.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

AVONEX è indicato per il trattamento di

- Pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.
- Pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).

AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

#### Posologia

*Adulti:* la dose raccomandata per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 microgrammi (0,5 ml di soluzione), somministrati tramite iniezione intramuscolare (i.m.) una volta alla settimana (vedere paragrafo 6.6). Nessun ulteriore beneficio è stato dimostrato somministrando una dose più elevata (60 microgrammi) una volta a settimana.

*Titolazione:* per aiutare i pazienti a ridurre l'incidenza e la severità dei sintomi simil-influenzali (vedere paragrafo 4.8), all'inizio della terapia può essere effettuata la titolazione.

La titolazione può essere ottenuta, con la siringa preriempita, iniziando la terapia con incrementi settimanali di ¼ di dose fino a raggiungere la dose intera (30 microgrammi/settimana) entro la quarta settimana.

Uno schema alternativo di titolazione può essere ottenuto iniziando la terapia con approssimativamente ½ dose di AVONEX una volta a settimana prima di raggiungere la dose intera. Per ottenere un'adeguata efficacia della terapia, dopo il periodo iniziale di titolazione deve essere raggiunta e mantenuta una dose di 30 microgrammi a settimana.

Il Kit di titolazione AVOSTARTCLIP è stato realizzato per essere utilizzato solo con la siringa preriempita. Può essere usato per ottenere incrementi da ¼ di dose o ½ dose. Ogni AVOSTARTCLIP deve essere utilizzato una volta e poi gettato assieme al contenuto di AVONEX rimasto nella siringa.

Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo ciascuna iniezione, è consigliato un analgesico antipiretico per diminuire i sintomi simil-influenzali associati con la somministrazione di AVONEX. Questi sintomi sono di norma presenti durante i primi mesi di trattamento.

*Popolazione pediatrica:* La sicurezza e l'efficacia di AVONEX negli adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di AVONEX nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Anziani:* Gli studi clinici non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni da determinare se questi rispondano in maniera diversa rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, sulla base della modalità di clearance del principio attivo, non vi è alcuna ragione teorica per cui sia necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

#### Modo di somministrazione

Il sito dell'iniezione intramuscolare deve essere cambiato ogni settimana (vedere paragrafo 5.3).

Il medico può prescrivere un ago 25 gauge da 25 mm per i pazienti nei quali risulta appropriato l'uso di questo ago per la somministrazione di un'iniezione intramuscolare.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo due anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine deve essere presa su base individuale dal medico curante. Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa una SM cronica progressiva.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria in atto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi in atto o pregressi, in particolare ai pazienti con precedenti di ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.3). È noto che la depressione e l'ideazione suicidaria si verificano con una maggiore frequenza nei pazienti affetti da sclerosi multipla ed in associazione all'uso dell'interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualunque sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al loro medico curante.

I pazienti con segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con AVONEX deve essere presa in considerazione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi di crisi convulsive ed in quelli trattati con farmaci antiepilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli antiepilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

È opportuno usare cautela e prendere in considerazione uno stretto monitoraggio quando si somministri AVONEX a pazienti con severa insufficienza renale ed epatica ed a pazienti con severa mielosoppressione.

Microangiopatia trombotica (TMA): Sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di AVONEX.

Sindrome Nefrosica – Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono verificarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con AVONEX.

Dopo la commercializzazione, sono stati segnalati casi di danno epatico, inclusi elevati livelli degli enzimi epatici nel siero, epatite, epatite autoimmune ed insufficienza epatica associati all'uso di interferone beta (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, tali reazioni si sono verificate in presenza di altri medicinali che sono stati associati a danno epatico. Il potenziale di effetti aggiuntivi provocati dalla somministrazione di più medicinali o da altri agenti epatotossici (ad esempio alcol), non è stato determinato. I pazienti devono essere monitorati per segni di danno epatico ed è necessario usare cautela durante l'uso di interferoni contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico.

I pazienti con malattie cardiache quali l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'aritmia devono essere monitorati strettamente per il peggioramento delle loro condizioni cliniche durante il trattamento con AVONEX. I sintomi simil-influenzali associati alla terapia con AVONEX possono risultare stressanti per i pazienti con disfunzioni cardiache sottostanti.

Anormalità nei dati di laboratorio si possono manifestare con l'uso degli interferoni. Perciò, oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con SM, durante la terapia con AVONEX si raccomanda di eseguire conte complete e differenziali di leucociti, conta piastrinica ed esami del sangue comprendenti i test di funzionalità epatica. I pazienti con mielosoppressione possono richiedere un monitoraggio più intensivo degli emocromi, con conte differenziali e conta piastrinica.

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso AVONEX. Gli anticorpi di alcuni di questi pazienti riducono l'attività dell'interferone beta-1a *in vitro* (anticorpi neutralizzanti). Gli anticorpi neutralizzanti sono associati ad una riduzione *in vivo* degli effetti biologici di AVONEX e potenzialmente possono essere associati ad una riduzione dell'efficacia clinica. È stimato che il plateau di incidenza di formazione degli anticorpi neutralizzanti venga raggiunto dopo 12 mesi di trattamento. Recenti studi clinici eseguiti su pazienti trattati fino a tre anni con AVONEX suggeriscono che approssimativamente dal 5% all'8% di essi sviluppa anticorpi neutralizzanti.

L'uso di vari metodi per determinare gli anticorpi sierici anti interferone limita la capacità di comparare l'antigenicità tra differenti prodotti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione nell'uomo.

L'interazione di AVONEX con i corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropo (ACTH) non è stata studiata in modo sistematico. Gli studi clinici indicano che i pazienti con SM possono ricevere AVONEX e corticosteroidi o ACTH durante le recidive.

È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. L'effetto della somministrazione di alte dosi di AVONEX sul metabolismo dipendente dal P450 nelle scimmie è stato valutato e non si sono osservate variazioni nella capacità metabolizzante del fegato. Deve essere usata cautela quando AVONEX è somministrato in combinazione con medicinali che hanno un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Un ampio numero di dati (oltre 1.000 esiti di gravidanza) dai registri e dall'esperienza post-marketing non indica alcun aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo esposizione all'interferone beta pre-concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso di interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente è stato interrotto quando la gravidanza è stata individuata e/o confermata. L'esperienza sull'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un rischio potenzialmente aumentato di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei in donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere adeguatamente valutato sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Avonex durante la gravidanza può essere preso in considerazione.

## Allattamento

Limitate informazioni disponibili relative al passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, unitamente alle caratteristiche chimico-fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno.

Avonex può essere usato durante l'allattamento.

## Fertilità

Sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di AVONEX sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Le reazioni avverse riportate a carico del sistema nervoso centrale possono avere un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari in pazienti sensibili (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'incidenza più elevata di reazioni avverse associate con la terapia con AVONEX è correlata ai sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali più comunemente riportati sono dolori muscolari, febbre, brividi, sudorazione, astenia, mal di testa e nausea. La titolazione di AVONEX all'inizio della terapia ha dimostrato una riduzione della severità e dell'incidenza dei sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Dopo l'iniezione del prodotto, possono manifestarsi sintomi neurologici transitori, che possono sembrare simili ad esacerbazioni della SM. In qualsiasi momento del trattamento possono insorgere episodi transitori di ipertonìa e/o severa debolezza muscolare che impediscono movimenti volontari. Questi episodi sono di durata limitata, temporalmente correlati alle iniezioni e possono ripresentarsi dopo successive iniezioni. In alcuni casi questi sintomi sono associati ai sintomi simil-influenzali.

Le frequenze delle reazioni avverse osservate sono espresse in pazienti-anni, secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ( $\geq 1/10$  anni-paziente);
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  anni-paziente);
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$  anni-paziente);
- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  anni-paziente);
- Molto raro ( $< 1/10.000$  anni-paziente);
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'indice tempo-paziente rappresenta la somma delle singole unità di tempo in cui il paziente nello studio è stato esposto ad AVONEX prima di manifestare la reazione avversa. Ad esempio, 100 anni-persone può indicare 100 pazienti trattati per un anno oppure 200 pazienti trattati per metà anno.

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse rilevate tramite studi (studi clinici ed osservazionali, con un periodo di follow-up compreso fra due e sei anni) e altre reazioni avverse identificate attraverso segnalazioni spontanee degli utilizzatori, con frequenza imprecisata.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<p><b>Esami diagnostici</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>diminuzione dei valori della conta dei linfociti, dei leucociti, dei neutrofili, dell'ematocrito, aumento dei valori ematici del potassio e dell'azoto ureico</p> <p>diminuzione della conta delle piastrine</p> <p>diminuzione o aumento del peso corporeo, anomalie nei test di funzionalità epatica</p>
<p><b>Patologie cardiache</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>cardiomiopatia, insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, aritmia, tachicardia</p>
<p><b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b></p> <p><i>non nota</i></p> <p><i>raro</i></p>	<p>pancitopenia, trombocitopenia</p> <p>Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica.*</p>
<p><b>Patologie del sistema nervoso</b></p> <p><i>molto comune</i></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>cefalea<sup>2</sup></p> <p>spasticità muscolare, ipoestesia</p> <p>sintomi neurologici, sincope<sup>3</sup>, ipertonia, capogiro, parestesia, convulsioni, emicrania</p>
<p><b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>raro</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>rinorrea</p> <p>dispnea</p> <p>ipertensione arteriosa polmonare<sup>†</sup></p>
<p><b>Patologie gastrointestinali</b></p> <p><i>comune</i></p>	<p>vomito, diarrea, nausea<sup>2</sup></p>

<p><b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>eruzione cutanea, aumento della sudorazione, ecchimosi</p> <p>alopecia</p> <p>edema angioneurotico, prurito, eritema vescicolare, orticaria, peggioramento della psoriasi</p>
<p><b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>crampo muscolare, dolore cervicale, mialgia<sup>2</sup>, artralgia, dolore alle estremità, dolore dorsale, rigidità muscolare, rigidità muscolo-scheletrica</p> <p>lupus eritematoso sistemico, debolezza muscolare, artrite</p>
<p><b>Patologie renali e urinarie</b></p> <p><i>raro</i></p>	<p>sindrome nefrosica, glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4 ‘Avvertenze speciali e precauzioni di impiego’)</p>
<p><b>Patologie endocrine</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>ipotiroidismo, ipertiroidismo</p>
<p><b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b></p> <p><i>comune</i></p>	<p>Anoressia</p>
<p><b>Infezioni ed infestazioni</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>Ascesso in sede di iniezione<sup>1</sup></p>
<p><b>Patologie vascolari</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>vampate</p> <p>vasodilatazione</p>



<p><b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b></p> <p><i>molto comune</i></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>sintomi simil-influenzali, piressia<sup>2</sup>, brividi<sup>2</sup>, sudorazione<sup>2</sup></p> <p>dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, livido in sede di iniezione, astenia<sup>2</sup>, dolore, senso di affaticamento<sup>2</sup>, malessere, sudorazione notturna</p> <p>bruciore in sede di iniezione</p> <p>reazione in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione<sup>1</sup>, necrosi in sede di iniezione, sanguinamento in sede di iniezione, dolore toracico</p>
<p><b>Disturbi del sistema immunitario</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>reazione anafilattica, shock anafilattico, reazioni d'ipersensibilità (angioedema, dispnea, orticaria, eruzione cutanea, esantema pruriginoso)</p>
<p><b>Patologie epatobiliari</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>insufficienza epatica, (vedere paragrafo 4.4) epatite, epatite autoimmune</p>
<p><b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b></p> <p><i>non comune</i></p>	<p>metrorragia, menorragia</p>
<p><b>Disturbi psichiatrici</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>depressione (vedere paragrafo 4.4), insonnia</p> <p>suicidio, psicosi, ansia, confusione, labilità emotiva</p>

\*Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Ipertensione arteriosa polmonare*.

<sup>1</sup>Sono state segnalate reazioni a carico del sito d'iniezione, che comprendono dolore, infiammazione e casi molto rari di ascesso o di cellulite che possono richiedere un intervento chirurgico.

<sup>2</sup>La frequenza della manifestazione è più elevata all'inizio della terapia.

<sup>3</sup>Dopo un'iniezione di AVONEX è possibile che si verifichi un episodio di sincope, ma generalmente si tratta di un episodio isolato che di norma si presenta all'inizio della terapia e non si ripete con le iniezioni successive.

#### *Ipertensione arteriosa polmonare*

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

#### Popolazione pediatrica

I pochi dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni, che ricevono AVONEX 30 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana, è simile a quello osservato negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia in caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato per osservazione e sottoposto ad adeguato trattamento di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: interferoni, codice ATC: L03 AB07.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariote in risposta all'infezione virale e ad altri induttori biologici. Gli interferoni sono citochine che mediano le attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di interferone: alfa, beta e gamma. Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di Tipo I e l'interferone gamma come un interferone di Tipo II. Questi interferoni possiedono attività biologiche sovrapponibili ma chiaramente distinguibili. Essi possono anche differire per quanto riguarda il sito cellulare di sintesi.

L'interferone beta è prodotto da vari tipi di cellule inclusi i fibroblasti e i macrofagi. L'interferone beta naturale e AVONEX (interferone beta-1a) sono glicosilati e hanno una singola molecola di carboidrato complesso legato all'azoto. Per altre proteine è noto che la glicosilazione ha effetto sulla stabilità, attività, distribuzione biologica ed emivita nel sangue. Tuttavia gli effetti dell'interferone beta che sono dipendenti dalla glicosilazione non sono completamente definiti.

#### Meccanismo d'azione

AVONEX esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici e marcatori indotti dall'interferone. Questi includono MHC di Classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la  $\beta$ 2 microglobulina e la neopterinina. Alcuni di questi

prodotti sono stati misurati nel siero e nelle frazioni cellulari del sangue raccolto da pazienti trattati con AVONEX. Dopo una dose singola intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno quattro giorni e fino a una settimana.

Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX nella sclerosi multipla sia mediato dalla stessa sequenza di eventi come per gli effetti biologici sopra descritti, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento della SM con AVONEX liofilizzato sono stati dimostrati in uno studio singolo controllato verso placebo in 301 pazienti (AVONEX n=158, placebo n=143) con SM recidivante caratterizzata da almeno 2 esacerbazioni nei 3 anni precedenti o almeno una esacerbazione all'anno prima di entrare nello studio, quando la durata della malattia era inferiore a 3 anni. Vennero inseriti nello studio i pazienti con un EDSS all'entrata da 1 a 3,5. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabili. 150 pazienti trattati con AVONEX completarono 1 anno di studio e 85 completarono due anni di studio. Nello studio, la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei due anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con AVONEX. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno sei mesi. È stata inoltre dimostrata una riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto tra dosi, di 802 pazienti con SM recidivante (AVONEX 30 microgrammi n=402, AVONEX 60 microgrammi n=400) non ha dimostrato alcuna differenza o tendenza statisticamente significativi tra le dosi da 30 microgrammi e 60 microgrammi di AVONEX relativamente a parametri clinici e generali di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Gli effetti di AVONEX nel trattamento della SM sono stati dimostrati anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 383 pazienti (AVONEX n = 193, placebo n = 190) con un singolo evento demielinizzante associato ad almeno due lesioni cerebrali compatibili rilevate alla RMN. Una riduzione del rischio di andare incontro a un secondo evento è stata osservata nel gruppo in trattamento con AVONEX. È stato anche riscontrato un effetto sui parametri RMN. Il rischio stimato di un secondo evento era del 50% in tre anni e del 39% in due anni nel gruppo placebo, e del 35% (tre anni) e del 21% (due anni) in quello trattato con AVONEX. In un'analisi post-hoc, nei pazienti che alla RMN basale avevano almeno una lesione captante il gadolinio e nove lesioni T2, il rischio di un secondo evento entro due anni era del 56% nel gruppo placebo e del 21% nel gruppo in trattamento con AVONEX. Tuttavia, l'impatto di un trattamento precoce con AVONEX non è noto nemmeno in questo sottogruppo ad alto rischio, poiché lo studio era stato disegnato principalmente per valutare l'intervallo di tempo tra primo e secondo evento, piuttosto che l'evoluzione a lungo termine della malattia. Inoltre, al momento non esiste una definizione ben stabilita dei pazienti ad alto rischio, sebbene un approccio più conservativo consista nell'accettare almeno nove lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione captante il gadolinio in una scansione successiva eseguita ad almeno tre mesi dalla prima. In ogni caso, il trattamento deve essere preso in considerazione solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

#### Popolazione pediatrica

I pochi dati sull'efficacia/sicurezza di AVONEX ottenuti somministrando 15 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana (n=8) in confronto ad un gruppo non trattato (n=8), con follow-up di 4 anni, hanno mostrato risultati in linea con quelli osservati negli adulti. Tuttavia i punteggi EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala Espansa per lo Stato di Disabilità) sono aumentati nel gruppo trattato nel corso del follow-up di 4 anni, indicando quindi la progressione della malattia. Non è disponibile un confronto diretto con la dose attualmente raccomandata negli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di AVONEX è stato valutato indirettamente con un metodo che misura l'attività antivirale dell'interferone. Questo metodo di analisi è limitato dal fatto che è sensibile per l'interferone ma manca di specificità per l'interferone beta. Tecniche di analisi alternative non sono sufficientemente sensibili.

A seguito di somministrazione intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di attività antivirale raggiungono un massimo tra le 5 e le 15 ore dopo il trattamento e diminuiscono con una emivita di approssimativamente 10 ore. Con un'appropriata correzione per la velocità di assorbimento dal sito di iniezione, la biodisponibilità calcolata è circa del 40%. La biodisponibilità calcolata è più grande senza tali correzioni. La somministrazione intramuscolo non può essere sostituita da quella sottocutanea.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Carcinogenesi: non sono disponibili dati di carcinogenesi per l'interferone beta-1a negli animali e nell'uomo.

Tossicità cronica: in uno studio di tossicità ripetuta a 26 settimane nelle scimmie rhesus somministrando, per via intramuscolare una volta alla settimana, in combinazione con un altro agente immunomodulatore, un anticorpo monoclonale anti ligando del CD40, non è stata dimostrata alcuna risposta immunitaria né alcun segno di tossicità verso interferone beta-1a.

Tollerabilità locale: l'irritazione a livello intramuscolare non è stata valutata negli animali dopo somministrazione ripetuta nello stesso sito di iniezione.

Mutagenesi: sono stati condotti limitati ma rilevanti studi di mutagenesi. I risultati sono stati negativi.

Alterazione della fertilità: sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio. Simili effetti sull'attività riproduttiva correlati alla dose sono stati osservati anche con altre forme di interferoni alfa e beta. Non si sono osservati effetti teratogeni o sullo sviluppo fetale, ma le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nei periodi peri- e post-natale sono limitate.

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato  
Acido acetico glaciale  
Arginina cloridrato  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

NON CONGELARE.

AVONEX può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un tempo fino ad una settimana.

Conservare nella confezione originale (vaschetta di plastica sigillata) per proteggere il medicinale dalla luce (vedere paragrafo 6.5).

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa da 1 ml preriempita di vetro (Tipo I) con tappo a prova di manomissione e tappo del pistone (bromobutile) contenente 0,5 ml di soluzione.

Confezione: scatola contenente quattro o dodici siringhe preriempite da 0,5 ml. Ogni siringa è confezionata in una vaschetta di plastica sigillata che contiene anche un ago per iniezione per uso intramuscolare.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

AVONEX viene fornito come soluzione iniettabile pronta all'uso in siringa preriempita.

Una volta tolto dal frigorifero, AVONEX in siringa preriempita deve essere lasciato scaldare a temperatura ambiente (15°C - 30°C) per circa 30 minuti.

Non usare fonti esterne di calore come acqua calda per scaldare AVONEX 30 microgrammi soluzione iniettabile.

Se la soluzione iniettabile contiene delle particelle o non è limpida e incolore, la siringa preriempita non deve essere usata. Viene fornito l'ago da iniezione per l'iniezione intramuscolare. La formulazione non contiene conservanti. Ogni siringa preriempita di AVONEX contiene solo una dose singola. Scartare la porzione non utilizzata di ciascuna siringa preriempita.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 1997

Data del rinnovo più recente: 13 marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita monouso contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione.

La concentrazione è pari a 30 microgrammi per 0,5 ml.

Usando lo Standard Internazionale per l'interferone dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 30 microgrammi di AVONEX contengono 6 milioni di UI di attività antivirale. L'attività riferita ad altri standard non è conosciuta.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

AVONEX è indicato per il trattamento di

- Pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.
- Pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).

AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

#### Posologia

*Adulti:* la dose raccomandata per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 microgrammi (0,5 ml di soluzione), somministrati tramite iniezione intramuscolare (i.m.) una volta alla settimana (vedere paragrafo 6.6). Nessun ulteriore beneficio è stato dimostrato somministrando una dose più elevata (60 microgrammi) una volta a settimana.

*Titolazione:* per aiutare i pazienti a ridurre l'incidenza e la severità dei sintomi simil-influenzali (vedere paragrafo 4.8), all'inizio della terapia può essere effettuata la titolazione.

La titolazione può essere ottenuta, con la siringa preriempita, iniziando la terapia con incrementi settimanali di ¼ di dose fino a raggiungere la dose intera (30 microgrammi/settimana) entro la quarta settimana.

Uno schema alternativo di titolazione può essere ottenuto iniziando la terapia con approssimativamente ½ dose di AVONEX una volta a settimana prima di raggiungere la dose intera. Per ottenere un'adeguata efficacia della terapia, dopo il periodo iniziale di titolazione deve essere raggiunta e mantenuta una dose di 30 microgrammi a settimana.

Una volta che la dose intera è stata raggiunta, i pazienti possono iniziare ad utilizzare AVONEX PEN.

Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo ciascuna iniezione, è consigliato un analgesico antipiretico per diminuire i sintomi simil-influenzali associati con la somministrazione di AVONEX. Questi sintomi sono di norma presenti durante i primi mesi di trattamento.

*Popolazione pediatrica:* La sicurezza e l'efficacia di AVONEX negli adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di AVONEX nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Anziani:* Gli studi clinici non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni da determinare se questi rispondano in maniera diversa rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, sulla base della modalità di clearance del principio attivo, non vi è alcuna ragione teorica per cui sia necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

#### Modo di somministrazione

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo due anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine deve essere presa su base individuale dal medico curante. Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa una SM cronica progressiva.

AVONEX PEN è una penna preriempita, monouso, che deve essere utilizzata soltanto dopo che il paziente è stato adeguatamente formato.

Il sito raccomandato per l'iniezione intramuscolare, quando si utilizza AVONEX PEN, è il muscolo esterno della parte superiore della coscia. Il sito dell'iniezione deve essere cambiato ogni settimana.

Per la somministrazione di AVONEX con AVONEX PEN, attenersi alle istruzioni fornite nel foglio illustrativo.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria in atto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.



AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi in atto o pregressi, in particolare ai pazienti con precedenti di ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.3). È noto che la depressione e l'ideazione suicidaria si verificano con una maggiore frequenza nei pazienti affetti da sclerosi multipla ed in associazione all'uso dell'interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualunque sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al loro medico curante.

I pazienti con segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con AVONEX deve essere presa in considerazione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi di crisi convulsive ed in quelli trattati con farmaci antiepilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli antiepilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Deve essere usata cautela e va preso in considerazione uno stretto monitoraggio quando si somministri AVONEX a pazienti con severa insufficienza renale ed epatica ed a pazienti con severa mielosoppressione.

Microangiopatia trombotica (TMA): Sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di AVONEX.

Sindrome Nefrosica – Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatiesottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con AVONEX.

Dopo la commercializzazione, sono stati segnalati casi di danno epatico, inclusi elevati livelli degli enzimi epatici nel siero, epatite, epatite autoimmune ed insufficienza epatica associati all'uso di interferone beta (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, tali reazioni si sono verificate in presenza di altri medicinali che sono stati associati a danno epatico. Il potenziale di effetti aggiuntivi provocati dalla somministrazione di più medicinali o da altri agenti epatotossici (ad esempio alcol), non è stato determinato. I pazienti devono essere monitorati per segni di danno epatico ed è necessario usare cautela durante l'uso di interferoni contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico.

I pazienti con malattie cardiache quali l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'aritmia devono essere monitorati strettamente per il peggioramento delle loro condizioni cliniche durante il trattamento con AVONEX. I sintomi simil-influenzali associati alla terapia con AVONEX possono risultare stressanti per i pazienti con disfunzioni cardiache sottostanti.

Anormalità nei dati di laboratorio si possono manifestare con l'uso degli interferoni. Perciò, oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con SM, durante la terapia con AVONEX si raccomanda di eseguire conte complete e differenziali di leucociti, conta piastrinica ed esami del sangue comprendenti i test di funzionalità epatica. I pazienti con mielosoppressione possono richiedere un monitoraggio più intensivo degli emocromi, con conte differenziali e conta piastrinica.

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso AVONEX. Gli anticorpi di alcuni di questi pazienti riducono l'attività dell'interferone beta-1a *in vitro* (anticorpi neutralizzanti). Gli anticorpi neutralizzanti sono associati ad una riduzione *in vivo* degli effetti biologici di AVONEX e potenzialmente possono essere associati ad una riduzione dell'efficacia clinica. È stimato che il plateau di incidenza di formazione degli anticorpi neutralizzanti venga raggiunto dopo 12 mesi di trattamento. Recenti studi clinici eseguiti su pazienti trattati fino a tre anni con AVONEX suggeriscono che approssimativamente dal 5% all'8% di essi sviluppa anticorpi neutralizzanti.

L'uso di vari metodi per determinare gli anticorpi sierici anti interferone limita la capacità di comparare l'antigenicità tra differenti prodotti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione nell'uomo.

L'interazione di AVONEX con i corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropo (ACTH) non è stata studiata in modo sistematico. Gli studi clinici indicano che i pazienti con SM possono ricevere AVONEX e corticosteroidi o ACTH durante le recidive.

È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. L'effetto della somministrazione di alte dosi di AVONEX sul metabolismo dipendente dal P450 nelle scimmie è stato valutato e non si sono osservate variazioni nella capacità metabolizzante del fegato. Deve essere usata cautela quando AVONEX è somministrato in combinazione con medicinali che hanno un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Un ampio numero di dati (oltre 1.000 esiti di gravidanza) dai registri e dall'esperienza post-marketing non indica alcun aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo esposizione all'interferone beta pre-concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso di interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente è stato interrotto quando la gravidanza è stata individuata e/o confermata. L'esperienza sull'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un rischio potenzialmente aumentato di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei in donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere adeguatamente valutato sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Avonex durante la gravidanza può essere preso in considerazione.

## Allattamento

Limitate informazioni disponibili relative al passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, unitamente alle caratteristiche chimico-fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno.

Avonex può essere usato durante l'allattamento.

## Fertilità

Sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di AVONEX sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Le reazioni avverse riportate a carico del sistema nervoso centrale possono avere un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari in pazienti sensibili (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'incidenza più elevata di reazioni avverse associate con la terapia con AVONEX è correlata ai sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali più comunemente riportati sono dolori muscolari, febbre, brividi, sudorazione, astenia, mal di testa e nausea. La titolazione di AVONEX all'inizio della terapia ha dimostrato una riduzione nella severità e nell'incidenza dei sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Dopo l'iniezione del prodotto, possono manifestarsi sintomi neurologici transitori, che possono sembrare simili ad esacerbazioni della SM. In qualsiasi momento del trattamento possono insorgere episodi transitori di ipertonìa e/o severa debolezza muscolare che impediscono movimenti volontari. Questi episodi sono di durata limitata, temporalmente correlati alle iniezioni e possono ripresentarsi dopo successive iniezioni. In alcuni casi questi sintomi sono associati ai sintomi simil-influenzali.

Le frequenze delle reazioni avverse osservate sono espresse in pazienti-anni, secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ( $\geq 1/10$  anni-paziente);
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  anni-paziente);
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$  anni-paziente);
- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  anni-paziente);
- Molto raro ( $< 1/10.000$  anni-paziente);
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'indice tempo-paziente rappresenta la somma delle singole unità di tempo in cui il paziente nello studio è stato esposto ad AVONEX prima di manifestare la reazione avversa. Ad esempio, 100 anni-persona può indicare 100 pazienti trattati per un anno oppure 200 pazienti trattati per metà anno.

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse rilevate tramite studi (studi clinici ed osservazionali, con un periodo di follow-up compreso fra due e sei anni) e altre reazioni avverse identificate attraverso segnalazioni spontanee degli utilizzatori, con frequenza imprecisata.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<p><b>Esami diagnostici</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>diminuzione dei valori della conta dei linfociti, dei leucociti, dei neutrofili, dell'ematocrito, aumento dei valori ematici del potassio e dell'azoto ureico</p> <p>diminuzione della conta delle piastrine</p> <p>diminuzione o aumento del peso corporeo, anomalie nei test di funzionalità epatica</p>
<p><b>Patologie cardiache</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>cardiomiopatia, insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, aritmia, tachicardia</p>
<p><b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b></p> <p><i>non nota</i></p> <p><i>raro</i></p>	<p>pancitopenia, trombocitopenia</p> <p>microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica.*</p>
<p><b>Patologie del sistema nervoso</b></p> <p><i>molto comune</i></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>cefalea<sup>2</sup></p> <p>spasticità muscolare, ipoestesia, sintomi neurologici, sincope<sup>3</sup>, ipertonia, capogiro, parestesia, convulsioni, emicrania</p>
<p><b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>raro</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>rinorrea</p> <p>dispnea</p> <p>ipertensione arteriosa polmonare<sup>†</sup></p>
<p><b>Patologie gastrointestinali</b></p> <p><i>comune</i></p>	<p>vomito, diarrea, nausea<sup>2</sup></p>

<p><b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>eruzione cutanea, aumento della sudorazione, ecchimosi</p> <p>alopecia</p> <p>edema angioneurotico, prurito, eritema vescicolare, orticaria, peggioramento della psoriasi</p>
<p><b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>crampo muscolare, dolore cervicale, mialgia<sup>2</sup>, artralgia, dolore alle estremità, dolore dorsale, rigidità muscolare, rigidità muscolo-scheletrica</p> <p>lupus eritematoso sistemico, debolezza muscolare, artrite</p>
<p><b>Patologie renali e urinarie</b></p> <p><i>raro</i></p>	<p>sindrome nefrosica, glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4 ‘Avvertenze speciali e precauzioni di impiego’)</p>
<p><b>Patologie endocrine</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>ipotiroidismo, ipertiroidismo</p>
<p><b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b></p> <p><i>comune</i></p>	<p>anoressia</p>
<p><b>Infezioni ed infestazioni</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>ascesso in sede di iniezione<sup>1</sup></p>
<p><b>Patologie vascolari</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>vampate</p> <p>vasodilatazione</p>

<p><b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b></p> <p><i>molto comune</i></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>sintomi simil-influenzali, piressia<sup>2</sup>, brividi<sup>2</sup>, sudorazione<sup>2</sup></p> <p>dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, livido in sede di iniezione, astenia<sup>2</sup>, dolore, senso di affaticamento<sup>2</sup>, malessere, sudorazione notturna</p> <p>bruciore in sede di iniezione</p> <p>reazione in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione<sup>1</sup>, necrosi in sede di iniezione, sanguinamento in sede di iniezione, dolore toracico</p>
<p><b>Disturbi del sistema immunitario</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>reazione anafilattica, shock anafilattico, reazioni d'ipersensibilità (angioedema, dispnea, orticaria, eruzione cutanea, esantema pruriginoso)</p>
<p><b>Patologie epatobiliari</b></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>insufficienza epatica, (vedere paragrafo 4.4) epatite, epatite autoimmune</p>
<p><b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b></p> <p><i>non comune</i></p>	<p>metrorragia, menorragia</p>
<p><b>Disturbi psichiatrici</b></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>depressione (vedere paragrafo 4.4), insonnia</p> <p>suicidio, psicosi, ansia, confusione, labilità emotiva</p>

\*Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Ipertensione arteriosa polmonare*.

<sup>1</sup>Sono state segnalate reazioni a carico del sito d'iniezione, che comprendono dolore, infiammazione e casi molto rari di ascesso o di cellulite che possono richiedere un intervento chirurgico.

<sup>2</sup>La frequenza della manifestazione è più elevata all'inizio della terapia.

<sup>3</sup>Dopo un'iniezione di AVONEX è possibile che si verifichi un episodio di sincope, ma generalmente si tratta di un episodio isolato che di norma si presenta all'inizio della terapia e non si ripete con le iniezioni successive.

#### *Ipertensione arteriosa polmonare*

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

#### Popolazione pediatrica

I pochi dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni, che ricevono AVONEX 30 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana, è simile a quello osservato negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia in caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato per osservazione e sottoposto ad adeguato trattamento di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: interferoni, codice ATC: L03 AB07.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariote in risposta all'infezione virale e ad altri induttori biologici. Gli interferoni sono citochine che mediano le attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di interferone: alfa, beta e gamma. Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di Tipo I e l'interferone gamma come un interferone di Tipo II. Questi interferoni possiedono attività biologiche sovrapponibili ma chiaramente distinguibili. Essi possono anche differire per quanto riguarda il sito cellulare di sintesi.

L'interferone beta è prodotto da vari tipi di cellule inclusi i fibroblasti e i macrofagi. L'interferone beta naturale e AVONEX (interferone beta-1a) sono glicosilati e hanno una singola molecola di carboidrato complesso legato all'azoto. Per altre proteine è noto che la glicosilazione ha effetto sulla stabilità, attività, distribuzione biologica ed emivita nel sangue. Tuttavia gli effetti dell'interferone beta che sono dipendenti dalla glicosilazione non sono completamente definiti.

#### Meccanismo d'azione

AVONEX esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici e marcatori indotti dall'interferone. Questi includono MHC di Classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la  $\beta$ 2 microglobulina e la neopterina. Alcuni di questi prodotti sono stati misurati nel siero e nelle frazioni cellulari del sangue raccolto da pazienti trattati

con AVONEX. Dopo una dose singola intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno quattro giorni e fino a una settimana.

Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX nella sclerosi multipla sia mediato dalla stessa sequenza di eventi come per gli effetti biologici sopra descritti, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento della SM con AVONEX liofilizzato sono stati dimostrati in uno studio singolo controllato verso placebo in 301 pazienti (AVONEX n=158, placebo n=143) con SM recidivante caratterizzata da almeno 2 esacerbazioni nei 3 anni precedenti o almeno una esacerbazione all'anno prima di entrare nello studio, quando la durata della malattia era inferiore a 3 anni. Vennero inseriti nello studio i pazienti con un EDSS all'entrata da 1 a 3,5. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabili. 150 pazienti trattati con AVONEX completarono 1 anno di studio e 85 completarono due anni di studio. Nello studio, la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei due anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con AVONEX. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno sei mesi. È stata inoltre dimostrata una riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto tra dosi, di 802 pazienti con SM recidivante (AVONEX 30 microgrammi n=402, AVONEX 60 microgrammi n=400) non ha dimostrato alcuna differenza o tendenza statisticamente significativi tra le dosi da 30 microgrammi e 60 microgrammi di AVONEX relativamente a parametri clinici e generali di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Gli effetti di AVONEX nel trattamento della SM sono stati dimostrati anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 383 pazienti (AVONEX n = 193, placebo n = 190) con un singolo evento demielinizzante associato ad almeno due lesioni cerebrali compatibili rilevate alla RMN. Una riduzione del rischio di andare incontro a un secondo evento è stata osservata nel gruppo in trattamento con AVONEX. È stato anche riscontrato un effetto sui parametri RMN. Il rischio stimato di un secondo evento era del 50% in tre anni e del 39% in due anni nel gruppo placebo, e del 35% (tre anni) e del 21% (due anni) in quello trattato con AVONEX. In un'analisi post-hoc, nei pazienti che alla RMN basale avevano almeno una lesione captante il gadolinio e nove lesioni T2, il rischio di un secondo evento entro due anni era del 56% nel gruppo placebo e del 21% nel gruppo in trattamento con AVONEX. Tuttavia, l'impatto di un trattamento precoce con AVONEX non è noto nemmeno in questo sottogruppo ad alto rischio, poiché lo studio era stato disegnato principalmente per valutare l'intervallo di tempo tra primo e secondo evento, piuttosto che l'evoluzione a lungo termine della malattia. Inoltre, al momento non esiste una definizione ben stabilita dei pazienti ad alto rischio, sebbene un approccio più conservativo consista nell'accettare almeno nove lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione captante il gadolinio in una scansione successiva eseguita ad almeno tre mesi dalla prima. In ogni caso, il trattamento deve essere preso in considerazione solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

#### Popolazione pediatrica

I pochi dati sull'efficacia/sicurezza di AVONEX ottenuti somministrando 15 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana (n=8) in confronto ad un gruppo non trattato (n=8), con follow-up di 4 anni, hanno mostrato risultati in linea con quelli osservati negli adulti. Tuttavia i punteggi EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala Espansa per lo Stato di Disabilità) sono aumentati nel gruppo trattato nel corso del follow-up di 4 anni, indicando quindi la progressione della malattia. Non è disponibile un confronto diretto con la dose attualmente raccomandata negli adulti.



## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di AVONEX è stato valutato indirettamente con un metodo che misura l'attività antivirale dell'interferone. Questo metodo di analisi è limitato dal fatto che è sensibile per l'interferone ma manca di specificità per l'interferone beta. Tecniche di analisi alternative non sono sufficientemente sensibili.

A seguito di somministrazione intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di attività antivirale raggiungono un massimo tra le 5 e le 15 ore dopo il trattamento e diminuiscono con una emivita di approssimativamente 10 ore. Con un'appropriata correzione per la velocità di assorbimento dal sito di iniezione, la biodisponibilità calcolata è circa del 40%. La biodisponibilità calcolata è più grande senza tali correzioni. La somministrazione intramuscolo non può essere sostituita da quella sottocutanea.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Carcinogenesi: non sono disponibili dati di carcinogenesi per l'interferone beta-1a negli animali e nell'uomo.

Tossicità cronica: in uno studio di tossicità ripetuta a 26 settimane nelle scimmie rhesus somministrando, per via intramuscolare una volta alla settimana, in combinazione con un altro agente immunomodulatore, un anticorpo monoclonale anti ligando del CD40, non è stata dimostrata alcuna risposta immunitaria né alcun segno di tossicità verso interferone beta-1a.

Tollerabilità locale: l'irritazione a livello intramuscolare non è stata valutata negli animali dopo somministrazione ripetuta nello stesso sito di iniezione.

Mutagenesi: sono stati condotti limitati ma rilevanti studi di mutagenesi. I risultati sono stati negativi.

Alterazione della fertilità: sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio. Simili effetti sull'attività riproduttiva correlati alla dose sono stati osservati anche con altre forme di interferoni alfa e beta. Non si sono osservati effetti teratogeni o sullo sviluppo fetale, ma le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nei periodi peri- e post-natale sono limitate.

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato  
Acido acetico glaciale  
Arginina cloridrato  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

NON CONGELARE.

AVONEX PEN contiene una siringa preriempita di AVONEX e deve essere conservata in frigorifero.

Qualora non fosse disponibile un frigorifero, AVONEX PEN può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un massimo di una settimana.

Conservare AVONEX PEN nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce (vedere paragrafo 6.5).

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Una siringa preriempita di AVONEX è contenuta in un iniettore a penna monouso, usa e getta, azionato a molla, chiamato AVONEX PEN. La siringa all'interno della penna è una siringa preriempita di vetro (tipo I) da 1 ml, dotata di tappo a prova di manomissione e ferma-stantuffo (bromobutile), contenente 0,5 ml di soluzione.

Dimensioni della confezione: Ogni AVONEX PEN monouso è confezionato in una singola scatola, con un ago per l'iniezione e un tappo della penna. AVONEX PEN è disponibile in confezioni da quattro o da dodici unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monouso: La soluzione iniettabile in siringa preriempita è contenuta all'interno di AVONEX PEN.

Una volta tolto dal frigorifero, lasciare che AVONEX PEN si riscaldi a temperatura ambiente (da 15°C a 30°C) per 30 minuti circa.

Non usare fonti esterne di calore come acqua calda per scaldare AVONEX 30 microgrammi soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita monouso, usa e getta, contiene una singola dose di AVONEX. La soluzione iniettabile può essere osservata attraverso una finestrella ovale di visualizzazione sulla AVONEX PEN. Se la soluzione iniettabile contiene delle particelle o se è di qualsiasi altro colore e non è limpida e incolore, la penna preriempita non deve essere utilizzata. L'ago per l'iniezione è fornito nella confezione. La formulazione non contiene conservanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/033/005

EU/1/97/033/006

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 1997

Data del rinnovo più recente: 13 marzo 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc., 250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, Stati Uniti.

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

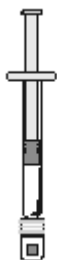
**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO



### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile.

Interferone beta-1a

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

Scatola da quattro siringhe preriempite di 0,5 ml di soluzione.

Scatola da dodici siringhe preriempite di 0,5 ml di soluzione.

Ogni siringa è confezionata in una vaschetta di plastica sigillata che contiene anche un ago da iniezione per uso intramuscolare.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.



**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Avonex può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un tempo fino ad una settimana.

NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale (vaschetta di plastica sigillata) per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/033/003 Confezione da 4 siringhe  
EU/1/97/033/004 Confezione da 12 siringhe

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

avonex

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVONEX 30 microgrammi /0,5 ml soluzione iniettabile

Interferone beta-1a

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Conservare in frigorifero.

Avonex può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un tempo fino ad una settimana.

**NON CONGELARE.**

Conservare nella confezione originale (vaschetta di plastica sigillata) per proteggere il medicinale dalla luce.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile

Interferone beta-1a

i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Vedere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 ml

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA ESTERNA



### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

Interferone beta-1a

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita monouso contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

4 penne preriempite. Ciascuna singola confezione contiene un Avonex pen, un ago per iniezione e un tappo della penna a prova di manomissione.

12 penne preriempite. Ciascuna singola confezione contiene un Avonex pen, un ago per iniezione e un tappo della penna a prova di manomissione.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

NON CONGELARE.

Avonex pen può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un massimo di una settimana.

Sensibilità alla luce. Conservare Avonex pen nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/033/005 Confezione da 4 penne preriempite  
EU/1/97/033/006 Confezione da 12 penne preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

avonex pen

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

Interferone beta-1a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita monouso contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Parte di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

Soluzione iniettabile, in penna preriempita.

Avonex pen, penna per l'iniezione e tappo della penna a prova di manomissione.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

NON CONGELARE.

Avonex pen può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un massimo di una settimana.

Sensibilità alla luce. Conservare Avonex pen nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO****13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

avonex pen

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

Interferone beta-1a

i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Vedere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile (Interferone beta-1a) Siringa preriempita

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

Anche se ha già usato AVONEX, alcune delle informazioni possono essere cambiate.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

(Informazioni supplementari)

Questo foglio illustrativo subisce modifiche di tanto in tanto.

Si prega di controllare se vi sono cambiamenti al foglio illustrativo ogni volta che si rinnova la prescrizione.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AVONEX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AVONEX
3. Come usare AVONEX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AVONEX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Come iniettare AVONEX

#### **1. Cos'è AVONEX e a cosa serve**

##### **Cos'è AVONEX**

Il principio attivo di Avonex è una proteina chiamata *interferone beta-1a*. Gli interferoni sono sostanze naturali che l'organismo produce per proteggersi da infezioni e malattie. La proteina contenuta in Avonex ha esattamente la stessa composizione dell'interferone beta prodotto dal corpo umano.

##### **A cosa serve AVONEX**

**Avonex è usato per trattare la sclerosi multipla (SM).** Il trattamento con Avonex può aiutarla ad evitare un peggioramento, anche se non può curare la SM.

**Ciascuno presenta una varietà individuale di sintomi propri della SM.** Fra i possibili sintomi ci sono:

- Senso di squilibrio o stordimento, problemi di deambulazione, rigidità e spasmi muscolari, stanchezza, insensibilità a viso, braccia o gambe
- Dolore acuto o cronico, disturbi alla vescica o all'intestino, problemi sessuali e disturbi della vista
- Difficoltà di pensiero e concentrazione, depressione.

La SM inoltre tende a riacutizzarsi di tanto in tanto: questo fenomeno si chiama ricaduta (recidiva).

(Informazioni supplementari)

Avonex ha una migliore efficacia se preso con regolarità, una volta alla settimana, alla stessa ora. Non interrompa il trattamento con Avonex senza prima parlarne con il neurologo.

**Avonex può contribuire a ridurre il numero di ricadute (recidive) che lei può avere e a rallentare gli effetti disabilitanti della SM.** Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Avonex o quando sarà il momento di smettere.

### Come agisce AVONEX

La sclerosi multipla è associata a danni a carico dei nervi (cervello o midollo spinale). Nella SM il sistema immunitario reagisce attaccando la mielina – il rivestimento "isolante" che circonda le fibre nervose. Il danno alla mielina compromette lo scambio di messaggi fra il cervello e le altre parti del corpo. Questo è ciò che provoca i sintomi della SM. L'azione di Avonex sembra consistere nell'impedire al sistema immunitario del corpo di attaccare la mielina.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare AVONEX

### Non usi AVONEX:

- **Se è allergico** all'interferone beta o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- **Se soffre di depressione grave** o pensa al suicidio.

**Informi immediatamente il medico se si trova in una di queste circostanze.**

(Informazioni supplementari)

**Avonex e reazioni allergiche.** Dato che Avonex contiene una proteina, esiste una bassa possibilità di reazione allergica.

**Ancora sulla depressione.** Se soffre di depressione grave o ha pensieri di suicidio, non deve usare Avonex.

Se soffre di depressione, il medico potrebbe ugualmente prescrivere Avonex, ma è importante che lei informi il medico se ha sofferto di depressione o di altri simili disturbi dell'umore.

### Avvertenze e precauzioni

**Si rivolga al medico prima di usare Avonex se soffre o ha sofferto in passato dei seguenti problemi:**

- **Depressione** o problemi dell'umore
- **Pensieri di suicidio.**

Deve riferire immediatamente al medico eventuali sbalzi di umore, pensieri di suicidio, insolite sensazioni di tristezza, di ansia o di inutilità.

- **Epilessia** o altri disturbi convulsivi non controllati da farmaci
- **Disturbi gravi ai reni o al fegato**
- **Bassa quantità di globuli bianchi o piastrine**, che può aumentare il rischio di infezioni, emorragie o anemia
- **Disturbi cardiaci**, che possono provocare sintomi quali dolore toracico (*angina*) specialmente dopo lo svolgimento di un'attività fisica, gonfiore alle caviglie, affanno (*insufficienza cardiaca congestizia*) o battito cardiaco irregolare (*aritmie*).

**Parli con il medico se soffre di una di queste condizioni**, o se peggiorano durante l'uso di Avonex.

Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Avonex.

Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

**Informi il medico del fatto che sta prendendo Avonex:**

- **Se deve fare un'analisi del sangue**, perché Avonex può alterarne i risultati.

(Informazioni supplementari)

**In alcuni casi sarà necessario che informi il personale sanitario che sta utilizzando Avonex.**

Ad esempio, se le vengono prescritti altri medicinali o se deve eseguire un'analisi del sangue, Avonex può alterare l'effetto dei medicinali o i risultati dell'analisi.

### **Altri medicinali e AVONEX**

**Informi il medico** se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, specialmente se si tratta di farmaci per trattare l'epilessia e la depressione. Avonex può influenzare l'azione di altri medicinali o esserne influenzato. Questo vale per qualsiasi medicinale, compresi quelli senza obbligo di prescrizione.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno. Avonex può essere usato durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Se prova un senso di vertigine, non guidi.** In alcune persone Avonex provoca un effetto di vertigine. Se ciò le succede, o se ha altri effetti indesiderati che possono compromettere le sue capacità, non deve guidare né utilizzare macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni degli altri componenti di AVONEX**

Questo medicinale è praticamente "senza sodio". Esso contiene meno di 23 mg (1 mmol) di sodio per dose settimanale.

## **3. Come usare AVONEX**

### **La dose raccomandata**

#### **Una iniezione di Avonex alla settimana.**

Cerchi di prendere Avonex ogni settimana, sempre nello stesso giorno e alla stessa ora.

#### **Non per bambini**

**Avonex non deve essere usato** nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Se ha deciso di iniziare il trattamento con Avonex, il suo medico potrebbe fornirle un kit di titolazione Avostartclip. L'Avostartclip si aggancia alla siringa e le permette di aumentare gradualmente la dose di Avonex all'inizio del trattamento. Questo limita i sintomi simil-influenzali a cui alcune persone

sono soggette quando iniziano ad usare Avonex. Il suo medico o l'infermiere le insegneranno ad utilizzare il kit di titolazione Avostartclip.

(Informazioni supplementari)

**Inizio della terapia con Avonex**

Se non ha mai preso Avonex prima, il medico potrebbe consigliarle di aumentare gradualmente la dose, per abituarsi agli effetti di Avonex prima di assumere la dose intera. Le verrà probabilmente fornito un kit di titolazione Avostartclip, che viene montato sulla siringa permettendo la somministrazione di una dose ridotta di Avonex all'inizio della terapia. Ciascun Avostartclip deve essere utilizzato una sola volta e deve poi essere smaltito con l'Avonex rimanente. Per ulteriori informazioni sull'uso di questo dispositivo si rivolga al medico.

**Eeguire l'iniezione da soli**

Può iniettarsi Avonex senza l'aiuto del medico, se le è stato spiegato come fare. Le istruzioni per l'iniezione sono riportate in fondo a questo foglio illustrativo (vedere paragrafo 7, *Come iniettare AVONEX*).

**Se ha problemi** a maneggiare la siringa si rivolga al medico, che potrà aiutarla.

(Informazioni supplementari)

In fondo al foglio illustrativo troverà **maggiori dettagli su come iniettare Avonex.**

**Ago alternativo:**

nella confezione di Avonex è già compreso un ago da iniezione. È possibile che il medico le prescriva un ago più corto e sottile a seconda delle sue caratteristiche fisiche. Se pensa che ciò sia il suo caso, ne parli con il medico.

**Se ha problemi a maneggiare la siringa**, parli con il medico della possibilità di utilizzare uno strumento adatto. Tale strumento consiste in un supporto studiato appositamente per facilitare l'iniezione di Avonex.

**Per quanto tempo usare AVONEX**

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Avonex. È importante continuare ad usare Avonex regolarmente. Non faccia alcuna modifica se non su indicazione del medico.

**Se inietta più Avonex di quanto deve**

Deve fare una sola iniezione di Avonex alla settimana. Se ha effettuato più di un'iniezione di Avonex nell'arco di tre giorni, **chieda immediatamente consiglio al medico o al farmacista.**

**Se dimentica un'iniezione**

**Se salta la dose settimanale abituale**, inietti una dose il più presto possibile. Poi lasci trascorrere una settimana prima della successiva iniezione di Avonex. Continui le iniezioni in questo nuovo giorno ogni settimana. Se c'è un giorno particolare della settimana nel quale preferisce fare l'iniezione, si rivolga al medico per avere le istruzioni necessarie a riportare l'iniezione al giorno da lei preferito. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza dell'iniezione.



#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

(Informazioni supplementari)

Anche se la lista dei possibili effetti indesiderati sembra preoccupante, lei potrebbe non subirne alcuno.

#### **Effetti indesiderati gravi: rivolgersi al medico**

##### **Reazioni allergiche gravi**

Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi :

- Gonfiore al viso, labbra o lingua
- Difficoltà a respirare
- Arrossamento.

**Chiami immediatamente il medico.** Non continui ad usare Avonex finché non ha informato il medico.

##### **Depressione**

Se manifesta i sintomi della depressione:

- Sensazione insolita di tristezza, ansia o senso di inutilità.

**Chiami immediatamente il medico.**

##### **Disturbi al fegato**

Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi:

- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (*itterizia*)
- Prurito diffuso
- Nausea e vomito
- Facilità a riportare lividi.

**Chiami immediatamente il medico,** dato che può trattarsi dei sintomi di un problema al fegato.

#### **Effetti indesiderati rilevati in studi clinici**

(Informazioni supplementari)

**Effetti indesiderati rilevati in studi clinici.** Si tratta di effetti indesiderati segnalati durante il periodo in cui Avonex è stato studiato. Le cifre indicate si basano sul numero di persone che hanno segnalato l'effetto e servono a dare un'idea della probabilità che anche lei possa subire l'effetto indesiderato in questione.

##### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- Sintomi simil-influenzali - mal di testa, dolori muscolari, brividi o febbre: vedere *Sintomi simil-influenzali* più avanti
- Mal di testa.

##### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 10)*

- Perdita dell'appetito
- Sensazione di debolezza e stanchezza
- Difficoltà a dormire
- Depressione

- Rossori
- Naso gocciolante
- Diarrea (*feci molli*)
- Nausea o vomito
- Intorpidimento o formicolio della pelle
- Eritemi o lividi sulla pelle
- Aumento della sudorazione, sudorazione notturna
- Dolori muscolari o articolari, dolori alle braccia, alle gambe o al collo
- Crampi muscolari, rigidità muscolare e articolare
- Dolore, lividi e arrossamenti nel punto di iniezione
- Alterazioni nei risultati delle analisi del sangue. I sintomi che può notare sono la stanchezza, infezioni ripetute, lividi o sanguinamenti inspiegabili.

### **Effetti indesiderati non comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 100)*

- Perdita di capelli
- Alterazioni nel ciclo mestruale
- Sensazione di bruciore nel punto dell'iniezione.

### **Effetti indesiderati rari**

*(possono interessare fino a 1 persona su 1000)*

- Difficoltà a respirare.
  - Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione, che potrebbero ridurre la funzionalità renale
- Se si manifestano qualcuno o tutti questi sintomi:
- Urina schiumosa
  - Affaticamento
  - Gonfiore, particolarmente alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso.

#### **Informi il medico perché potrebbero essere segni di un possibile problema ai reni.**

- Coaguli di sangue all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È possibile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.

**Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati la disturba, ne parli con il medico.**

### **Altri effetti indesiderati**

(Informazioni supplementari)

**Questi effetti** sono stati osservati in persone che usavano Avonex, ma non si sa quale sia la probabilità che si manifestino.

- Ipo- o ipertiroidismo
- Nervosismo o ansia, instabilità emotiva, pensieri irrazionali o allucinazioni (visioni o suoni immaginari), confusione, ideazione suicidaria
- Intorpidimento, capogiri, convulsioni ed emicrania
- Consapevolezza del battito cardiaco (*palpitazioni*), frequenza cardiaca accelerata o irregolare, problemi cardiaci con i seguenti sintomi: diminuzione della capacità di svolgere attività fisica, incapacità di stare distesi nel letto, mancanza di respiro o gonfiore alle caviglie
- Problemi al fegato, descritti sopra
- Orticaria o rash vescicolare, prurito o riacutizzazione della psoriasi, se ne soffre
- Gonfiore o sanguinamento sul punto dell'iniezione oppure dolore toracico dopo l'iniezione
- Aumento o perdita di peso
- Alterazioni nei risultati dei test di laboratorio, compresi i test di funzionalità epatica

- Ipertensione arteriosa polmonare: Una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con prodotti a base di interferone-beta.

**Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati la disturba, ne parli con il medico.**

#### **Effetti indesiderati dell'iniezione**

- **Sensazione di svenimento:** la prima iniezione di Avonex può essere eseguita dal medico, perché potrebbe darle un senso di svenimento o potrebbe farla effettivamente svenire. È improbabile che ciò accada più di una volta.
- **Subito dopo l'iniezione può provare ipertonia o debolezza muscolare** – un effetto simile ad una ricaduta della SM. Ciò è raro, si verifica solo al momento dell'iniezione e passa poco dopo. Questo effetto indesiderato può però insorgere in qualsiasi momento dopo l'inizio della terapia con Avonex.
- **Se nota irritazioni o problemi cutanei** dopo l'iniezione, ne parli con il medico.

#### **Sintomi simil-influenzali**

(Informazioni supplementari)

#### **Tre semplici modi per ridurre l'intensità dei sintomi simil-influenzali:**

- 1. Esegua l'iniezione di Avonex appena prima di coricarsi.** Così, quando insorgono gli effetti indesiderati, lei starà dormendo.
- 2. Prenda paracetamolo o ibuprofene mezz'ora** prima dell'iniezione di Avonex e continui a prenderlo fino a un giorno. Si faccia consigliare una dose adatta dal medico o dal farmacista.
- 3. Se le viene la febbre, beva abbondante acqua** per mantenere il corpo idratato.

**Dopo aver iniettato la dose di Avonex, alcune persone si sentono come se avessero l'influenza.** I sintomi sono:

- Mal di testa
- Dolori muscolari
- Brividi o febbre.

#### **Questi sintomi non derivano da una vera influenza.**

Non può contagiare altre persone. I sintomi di questo tipo sono più frequenti all'inizio della terapia con Avonex. Il suo medico potrebbe fornirle un kit di titolazione Avostartclip che le permette di aumentare gradualmente la dose all'inizio della terapia, aiutandola a limitare i sintomi simil-influenzali. Continuando con le iniezioni, i sintomi simil-influenzali diminuiranno gradualmente.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il suo medico o il farmacista deve registrare il nome e il numero di lotto del medicinale che sta assumendo nella sua cartella clinica. È consigliabile eventualmente prendere nota di questi dettagli nel caso in cui Le vengano richieste queste informazioni in futuro.

#### **5. Come conservare AVONEX**

**Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

**Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.** La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale (vaschetta di plastica sigillata) per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Avonex può essere anche conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per non più di una settimana.

**NON usi Avonex** se nota che:

- La siringa preriempita è rotta.
- La vaschetta di plastica sigillata è danneggiata o aperta.
- La soluzione non appare incolore o se sono visibili particelle in sospensione.
- Il tappo a prova di manomissione è stato rotto.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AVONEX**

**Il principio attivo** è: interferone beta-1a, 30 microgrammi/0,5 ml

**Gli altri componenti sono:** sodio acetato, triidrato, acido acetico glaciale, arginina cloridrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di AVONEX e contenuto della confezione**

**Avonex Soluzione iniettabile è costituito da iniezioni pronte per l'uso.**

Una confezione di Avonex comprende quattro o dodici siringhe pronte per l'uso (pre-riempite), contenenti ciascuna 0,5 ml di liquido trasparente ed incolore. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Ogni siringa è confezionata in una vaschetta di plastica sigillata. In ciascuna confezione è compreso anche un ago per l'iniezione.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

**Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

### **Produttore**

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

Se desidera una versione di questo foglio illustrativo scritta in caratteri più grandi, contatti il rappresentante locale.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/SA

☎ +32 2 2191218

**България**

ТП ЕВОФАРМА

☎ +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen Denmark A/S

☎ +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ

☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

**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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB

☎ +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA

☎ +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd..

☎ +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal

Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.

☎ +351 21 318 8450

**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

**Κύπρος**  
Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 76 57 40

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
☎ +371 68 688 158

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

### Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali.

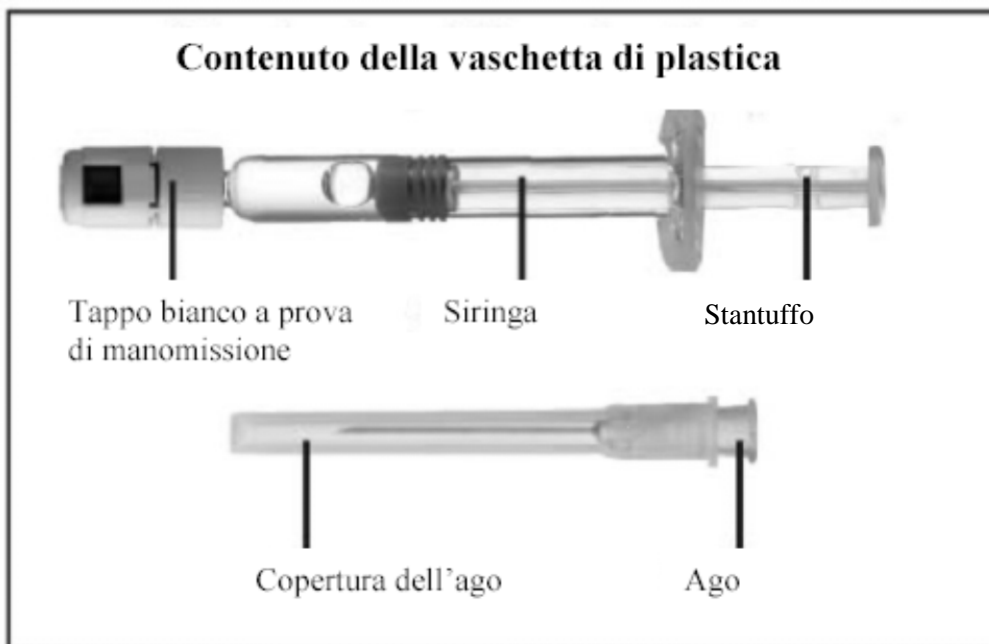
## 7. Come iniettare AVONEX

**Lei deve aver già ricevuto istruzioni su come iniettare Avonex.**

Queste indicazioni sono solo un promemoria. Se ha qualche dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

### Scelta del sito di iniezione

- **Avonex si inietta in un muscolo**, ad esempio uno dei muscoli della parte superiore della coscia. Non si raccomanda di eseguire l'iniezione di Avonex nei glutei.
- **Scegliere ogni settimana un sito di iniezione diverso**. Così si riducono i rischi di irritazioni cutanee o muscolari.
- **Non scegliere** aree cutanee con lividi, lesioni o infezioni e non iniettare in una ferita aperta.



## A. Prepararsi

### 1. Prelevi una vaschetta sigillata dal frigorifero

- Controlli la data di scadenza sul coperchio della vaschetta. Non usi il prodotto se è scaduto.
- Stacchi completamente il coperchio di carta. Controlli che la vaschetta contenga una siringa preriempita ed un ago da iniezioni (vedere la figura “Contenuto della vaschetta di plastica”).

### 2. Lasci scaldare la siringa

- Lasci la siringa a temperatura ambiente per mezz'ora. Questo renderà più confortevole l'iniezione piuttosto che iniettarla immediatamente dopo la rimozione dal frigorifero.

**Suggerimento:** non usi sorgenti esterne di calore, come acqua calda, per scaldare la siringa.

### 3. Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone e le asciughi.

### 4. Prepari dei batuffoli di cotone imbevuti di alcol e cerotti (non forniti) se ne ha bisogno.

**Cerchi una superficie pulita e rigida per appoggiare il materiale** necessario per l'iniezione. Vi appoggi la vaschetta.

## B. Preparazione dell'iniezione

1



### Controlli il liquido nella siringa

**Deve apparire trasparente ed incolore.** Se la soluzione è torbida o colorata, o se sono visibili particelle in sospensione, non usi la siringa preriempita.

2



### Tolga il tappo della siringa

La siringa ha un tappo bianco a prova di manomissione.

**Si assicuri che il tappo sia integro e che non sia stato aperto.**

Se sembra che il tappo sia stato aperto, non utilizzi la siringa. Tenga la siringa con il tappo bianco rivolto verso l'alto.

**Piegli il tappo ad angolo retto fino al suo distacco.**

Non tocchi il giunto.

Non spinga lo stantuffo.

3



### Monti l'ago

Apra l'ago in modo da esporre il giunto. Mantenga l'involucro protettivo sull'ago.

**Spinga l'ago sulla siringa.**

**Lo ruoti in senso orario finché non scatta al suo posto.**

**Suggerimento:** si accerti che l'ago sia ben inserito sulla siringa, altrimenti potrebbero verificarsi perdite.

Se le è stato detto di aumentare la dose di Avonex gradualmente, potrebbe aver bisogno di un kit di titolazione Avostartclip fornito dal suo medico.

Per ulteriori dettagli, si rivolga al suo medico.

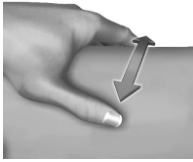


**Ora tolga l'involucro protettivo dell'ago. Non lo ruoti.**

**Suggerimento:** se ruota l'involucro protettivo mentre lo toglie, potrebbe inavvertitamente togliere anche l'ago.

## C. Esecuzione dell'iniezione

1



### **Deterga e tenda il sito di iniezione**

Se lo desidera, usi un batuffolo imbevuto di alcol per detergere la pelle nel sito d'iniezione scelto. Attenda che la pelle si asciughi.

**Con una mano tenda la pelle intorno al sito d'iniezione.**

Rilassi il muscolo.

2



### **Esegua l'iniezione**

**Inserisca l'ago nel muscolo con una rapida spinta** perpendicolarmente alla pelle.

L'ago deve penetrare completamente.

Prema lentamente lo stantuffo fino a che la siringa non è vuota.

Se utilizza la siringa con Avostartclip, riceverà una dose inferiore di Avonex.

La siringa non si svuoterà.

3



### **Estragga l'ago**

Tolga l'ago da iniezione tenendo la pelle saldamente tesa o compressa intorno al sito d'iniezione.

Se usa batuffoli di cotone con alcol, ne appoggi uno sul sito di iniezione.

Se lo desidera, applichi un cerotto sul sito di iniezione.



### **Elimini correttamente il materiale usato**

Dopo aver eseguito l'iniezione, collochi l'ago e la siringa in un apposito contenitore (un contenitore per rifiuti taglienti), e non fra i rifiuti casalinghi.

Se ha utilizzato Avostartclip, deve gettare via la siringa (e Avostartclip) dopo l'iniezione. La porzione inutilizzata di Avonex **non deve** essere riutilizzata.

Carta e batuffoli possono essere messi in un normale raccoglitore di rifiuti.



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile, in penna preriempita** (Interferone beta-1a)

### Penna preriempita

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.**

Anche se ha già usato Avonex, alcune delle informazioni possono essere cambiate.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

(Informazioni supplementari)

Questo foglio illustrativo subisce modifiche di tanto in tanto.

Si prega di controllare se vi sono cambiamenti al foglio illustrativo ogni volta che si rinnova la prescrizione.

(Informazioni supplementari)

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

Le pagine a destra contengono le informazioni di cui ha bisogno per utilizzare correttamente il suo Avonex Pen.

In ciascuna pagina a sinistra troverà utili suggerimenti e spiegazioni per ottenere il meglio dal suo medicinale.

L'interno della retrocopertina contiene una sezione pieghevole con tutto il necessario per eseguire le iniezioni con Avonex Pen.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AVONEX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AVONEX
3. Come usare AVONEX PEN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AVONEX PEN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Come autoiniettarsi AVONEX PEN

#### **1. Cos'è AVONEX e a cosa serve**

(Informazioni supplementari)

**Avonex ha una maggiore efficacia quando viene somministrato:**

- alla stessa ora
- una volta alla settimana
- regolarmente

Non sospenda il trattamento con Avonex senza aver prima consultato il suo neurologo.

**Cos'è AVONEX**

**Avonex Pen è utilizzato per iniettare Avonex.** Il principio attivo di Avonex è una proteina chiamata *interferone beta-1a*. Gli interferoni sono sostanze naturali che l'organismo produce per proteggersi da infezioni e malattie. La proteina contenuta in Avonex ha esattamente la stessa composizione dell'interferone beta prodotto dal corpo umano.

### **A cosa serve AVONEX**

**Avonex è usato per trattare la sclerosi multipla (SM).** Il trattamento con Avonex può aiutarla ad evitare un peggioramento, anche se non può curare la SM.

**Ciascuno presenta una varietà individuale di sintomi propri della SM.** Fra i possibili sintomi ci sono:

- Senso di squilibrio o stordimento, problemi di deambulazione, rigidità e spasmi muscolari, stanchezza, insensibilità a viso, braccia o gambe
- Dolore acuto o cronico, disturbi alla vescica o all'intestino, problemi sessuali e disturbi della vista
- Difficoltà di pensiero e concentrazione, depressione.

La SM inoltre tende a riacutizzarsi di tanto in tanto: questo fenomeno si chiama ricaduta (recidiva).

**Avonex può contribuire a ridurre il numero di ricadute (recidive) che lei può avere e a rallentare gli effetti disabilitanti della SM.** Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Avonex o quando sarà il momento di smettere.

### **Come agisce AVONEX**

La sclerosi multipla è associata a danni a carico dei nervi (cervello o midollo spinale). Nella SM il sistema immunitario reagisce attaccando la mielina – il rivestimento "isolante" che circonda le fibre nervose. Il danno alla mielina compromette lo scambio di messaggi fra il cervello e le altre parti del corpo. Questo è ciò che provoca i sintomi della SM. L'azione di Avonex sembra consistere nell'impedire al sistema immunitario del corpo di attaccare la mielina.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare AVONEX**

(Informazioni supplementari)

### **Avonex e reazioni allergiche**

Dato che Avonex contiene una proteina, esiste una bassa possibilità di reazione allergica.

### **Ulteriori informazioni sulla depressione**

Se soffre di depressione grave o ha pensieri di suicidio, non deve usare Avonex. Se soffre di depressione, il medico potrebbe ugualmente prescrivere Avonex, ma è importante che lei informi il medico se ha sofferto di depressione o di altri simili disturbi dell'umore.

### **Non usi AVONEX**

- **Se è allergico** all'interferone beta o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- **Se soffre di depressione grave** o pensa al suicidio.

**Informi immediatamente il medico se si trova in una di queste circostanze.**

### **Avvertenze e precauzioni**

**Si rivolga al medico prima di usare Avonex se soffre o ha sofferto in passato dei seguenti problemi:**

- **Depressione** o problemi dell'umore

- **Pensieri di suicidio.**

Deve riferire immediatamente al medico eventuali sbalzi di umore, pensieri di suicidio, insolite sensazioni di tristezza, di ansia o di inutilità.

- **Epilessia** o altri disturbi convulsivi non controllati da farmaci

- **Disturbi gravi ai reni o al fegato**

- **Bassa quantità di globuli bianchi o piastrine**, che può aumentare il rischio di infezioni, emorragie o anemia

- **Disturbi cardiaci**, che possono provocare sintomi quali dolore toracico (*angina*) specialmente dopo lo svolgimento di un'attività fisica, gonfiore alle caviglie, affanno (*insufficienza cardiaca congestizia*) o battito cardiaco irregolare (*aritmie*).

**Parli con il medico se soffre di una di queste condizioni**, o se peggiorano durante l'uso di Avonex.

Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Avonex.

Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.

**Informi il medico del fatto che sta prendendo Avonex:**

- **se deve fare un'analisi del sangue**, perché Avonex può alterarne i risultati.

(Informazioni supplementari)

**In alcuni casi sarà necessario che informi il personale sanitario che sta utilizzando Avonex.** Ad esempio, se le vengono prescritti altri medicinali o se deve eseguire un'analisi del sangue, Avonex può alterare l'effetto dei medicinali o i risultati dell'analisi.

## **Altri medicinali e AVONEX**

**Informi il suo medico** se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, specialmente se si tratta di farmaci per trattare l'epilessia e la depressione. Avonex può influenzare l'azione di altri medicinali o esserne influenzato. Questo vale per qualsiasi medicinale, compresi quelli senza obbligo di prescrizione.

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno. Avonex può essere usato durante l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Se prova un senso di vertigine, non guidi.** In alcune persone Avonex provoca un effetto di vertigine. Se ciò le succede, o se ha altri effetti indesiderati che possono compromettere le sue capacità, non deve guidare né utilizzare macchinari.

## **Informazioni importanti su alcuni degli altri componenti di Avonex**

Questo medicinale è praticamente "senza sodio". Esso contiene meno di 23 mg (1 mmol) di sodio per dose settimanale.

### 3. Come usare AVONEX PEN

(Informazioni supplementari)

**Altri particolari su come eseguire l'iniezione utilizzando Avonex Pen:  
Sono riportati nella sezione pieghevole in fondo a questo foglio illustrativo.**

#### **La dose settimanale raccomandata**

**Una iniezione utilizzando Avonex Pen, una volta alla settimana.**

Cerchi di prendere Avonex ogni settimana, sempre nello stesso giorno e alla stessa ora.

#### **Non per bambini**

**Avonex non deve essere usato** nei bambini di età inferiore a 12 anni.

#### **Eseguire l'iniezione da soli**

Può iniettarsi Avonex utilizzando Avonex Pen senza l'aiuto del medico, se il medico le ha fornito le istruzioni per farlo. Le istruzioni per l'autoiniezione sono riportate in fondo a questo foglio illustrativo (vedere paragrafo 7, *Come iniettare Avonex Pen*).

**Se ha problemi a maneggiare** Avonex Pen, si rivolga al medico che potrà aiutarla.

#### **Per quanto tempo usare AVONEX**

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Avonex. È importante continuare ad usare Avonex regolarmente. Non faccia alcuna modifica se non su indicazione del medico.

#### **Se inietta più Avonex di quanto deve**

Deve fare una sola iniezione di Avonex Pen, una volta alla settimana. Se ha utilizzato più di un Avonex Pen nell'arco di tre giorni, **chieda immediatamente consiglio al medico o al farmacista.**

#### **Se dimentica un'iniezione**

**Se salta la dose settimanale abituale**, inietti una dose il più presto possibile. Poi lasci trascorrere una settimana prima di utilizzare nuovamente Avonex Pen. Continui le iniezioni in questo nuovo giorno ogni settimana. Se c'è un giorno particolare della settimana nel quale preferisce fare l'iniezione, si rivolga al medico per avere le istruzioni necessarie a riportare l'iniezione al giorno da lei preferito. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza dell'iniezione.

### 4. Possibili effetti indesiderati

(Informazioni supplementari)

Anche se la lista dei possibili effetti indesiderati sembra preoccupante, lei potrebbe non subirne alcuno.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi: rivolgersi al medico**

##### **Reazioni allergiche gravi**

Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi:

- Gonfiore al viso, labbra o lingua

- Difficoltà a respirare
- Arrossamento.

**Chiami immediatamente il medico.** Non continui ad usare Avonex finché non ha informato il medico.

### **Depressione**

Se manifesta i sintomi della depressione:

- Sensazione insolita di tristezza, ansia o senso di inutilità.

**Chiami immediatamente il medico.**

### **Disturbi al fegato**

Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi:

- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (*itterizia*)
- Prurito diffuso
- Nausea e vomito
- Facilità a riportare lividi.

**Chiami immediatamente il medico,** dato che può trattarsi dei sintomi di un problema al fegato.

### **Effetti indesiderati rilevati in studi clinici**

(Informazioni supplementari)

**Effetti indesiderati rilevati in studi clinici.** Si tratta di effetti indesiderati segnalati durante il periodo in cui Avonex è stato studiato. Le cifre indicate si basano sul numero di persone che hanno segnalato l'effetto e servono a dare un'idea della probabilità che anche lei possa subire l'effetto indesiderato in questione.

#### **Effetti indesiderati molto comuni** (*possono interessare più di 1 persona su 10*)

- Sintomi simil-influenzali - mal di testa, dolori muscolari, brividi o febbre: vedere *Sintomi simil-influenzali* più avanti
- Mal di testa.

#### **Effetti indesiderati comuni** (*possono interessare fino a 1 persona su 10*)

- Perdita dell'appetito
- Sensazione di debolezza e stanchezza
- Difficoltà a dormire
- Depressione
- Rossori
- Naso gocciolante
- Diarrea (*feci molli*)
- Nausea o vomito
- Intorpidimento o formicolio della pelle
- Eritemi o lividi sulla pelle
- Aumento della sudorazione, sudorazione notturna
- Dolori muscolari o articolari, dolori alle braccia, alle gambe o al collo
- Crampi muscolari, rigidità muscolare e articolare
- Dolore, lividi e arrossamenti nel punto di iniezione
- Alterazioni nei risultati delle analisi del sangue. I sintomi che può notare sono la stanchezza, infezioni ripetute, lividi o sanguinamenti inspiegabili.

#### **Effetti indesiderati non comuni** (*possono interessare fino a 1 persona su 100*)

- Perdita di capelli
- Alterazioni nel ciclo mestruale
- Sensazione di bruciore nel punto dell'iniezione.

#### **Effetti indesiderati rari** (*possono interessare fino a 1 persona su 1000*)

- Difficoltà a respirare.
  - Problemi ai reni, tra cui cicatrizzazione, che potrebbero ridurre la funzionalità renale  
Se si manifestano qualcuno o tutti questi sintomi:
    - Urina schiumosa
    - Affaticamento
    - Gonfiore, particolarmente alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso.
- Informi il medico perché potrebbero essere segni di un possibile problema ai reni.**
- Coaguli di sangue all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È possibile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.

**Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati la disturba, ne parli con il medico.**

#### Altri effetti indesiderati

(Informazioni supplementari)

**Questi effetti sono stati osservati in persone che usavano Avonex, ma non si sa quale sia la probabilità che si manifestino.**

**Se prova un senso di vertigine, non guidi.**

- Ipo- o ipertiroidismo
- Nervosismo o ansia, instabilità emotiva, pensieri irrazionali o allucinazioni (visioni o suoni immaginari), confusione, ideazione suicidaria
- Intorpidimento, capogiri, convulsioni ed emicrania
- Consapevolezza del battito cardiaco (*palpitazioni*), frequenza cardiaca accelerata o irregolare, problemi cardiaci con i seguenti sintomi: diminuzione della capacità di svolgere attività fisica, Incapacità di stare distesi nel letto, mancanza di respiro o gonfiore alle caviglie
- Problemi al fegato, descritti sopra
- Orticaria o rash vescicolare, prurito o riacutizzazione della psoriasi, se ne soffre
- Gonfiore o sanguinamento sul punto dell'iniezione oppure dolore toracico dopo l'iniezione
- Aumento o perdita di peso
- Alterazioni nei risultati dei test di laboratorio, compresi i test di funzionalità epatica
- Ipertensione arteriosa polmonare: Una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con prodotti a base di interferone-beta.

**Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati la disturba, ne parli con il medico.**

#### Effetti indesiderati dell'iniezione

- **Sensazione di svenimento:** la prima iniezione di Avonex può essere eseguita dal medico, perché potrebbe darle un senso di svenimento o potrebbe farla effettivamente svenire. È improbabile che ciò accada più di una volta.
- **Subito dopo l'iniezione può provare ipertonia o debolezza muscolare** – un effetto simile ad una ricaduta della SM. Ciò è raro, si verifica solo al momento dell'iniezione e passa poco dopo. Questo effetto indesiderato può però insorgere in qualsiasi momento dopo l'inizio della terapia con Avonex.
- **Se nota irritazioni o problemi cutanei** dopo l'iniezione, ne parli con il medico.

## Sintomi simil-influenzali

(Informazioni supplementari)

### **Tre semplici modi per ridurre l'intensità dei sintomi simil-influenzali:**

1. **Usi Avonex Pen la sera, appena prima di coricarsi.** In questo modo potrà dormire quando insorgono questi effetti.
2. **Prenda paracetamolo o ibuprofene mezz'ora prima** dell'iniezione con Avonex Pen e continui a prenderlo fino a un giorno. Si faccia consigliare una dose adatta dal medico o dal farmacista.
3. **Se le viene la febbre, beva abbondante acqua** per mantenere il corpo idratato.

### **Dopo aver utilizzato Avonex Pen, alcune persone si sentono come se avessero l'influenza.**

I segni sono:

- Mal di testa
- Dolori muscolari
- Brividi o febbre.

### **Questi sintomi non derivano da una vera influenza.**

Non può contagiare altre persone. I sintomi di questo tipo sono più frequenti all'inizio della terapia con Avonex, e continuando con le iniezioni diminuiscono gradualmente.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il suo medico o il farmacista deve registrare il nome e il numero di lotto del medicinale che sta assumendo nella sua cartella clinica.

È consigliabile eventualmente prendere nota di questi dettagli nel caso in cui Le vengano richieste queste informazioni in futuro.

## **5. Come conservare AVONEX PEN**

**Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

**Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.** La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Avonex Pen contiene una siringa preriempita di Avonex. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Avonex Pen può essere anche conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un massimo di una settimana.

### **Non usi Avonex pen se nota che:**

- La penna è rotta.
- La soluzione è colorata o sono visibili particelle in sospensione.
- Il tappo a prova di manomissione è stato rotto.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene AVONEX PEN

**Il principio attivo** è: interferone beta-1a, 30 microgrammi/0,5 ml

**Gli altri componenti** sono: sodio acetato, triidrato, acido acetico glaciale, arginina cloridrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di AVONEX PEN e contenuto della confezione

Ciascuna confezione individuale contiene un Avonex Pen, un ago e un tappo della penna a prova di manomissione. Avonex Pen contiene una siringa preriempita di Avonex e deve essere utilizzato soltanto dopo aver ricevuto istruzioni adeguate. Le Penne Avonex sono fornite in confezioni di quattro o dodici per un mese o tre mesi di iniezioni.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

#### Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Paesi Bassi

#### Produttore:

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

Se desidera una versione di questo foglio illustrativo scritta in caratteri più grandi, contatti il rappresentante locale.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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

#### **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



**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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali.

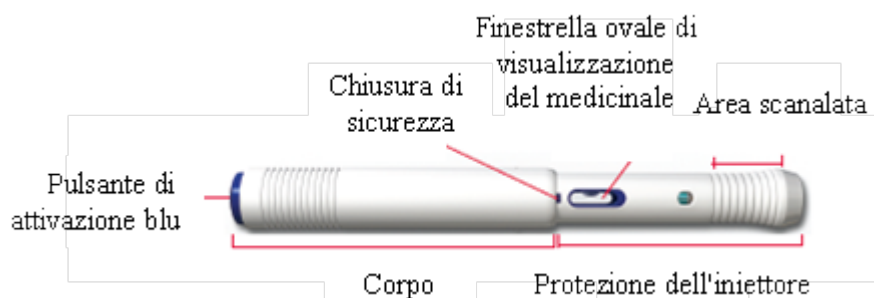
## 7. Come iniettare AVONEX PEN

### Avonex Pen (monouso)

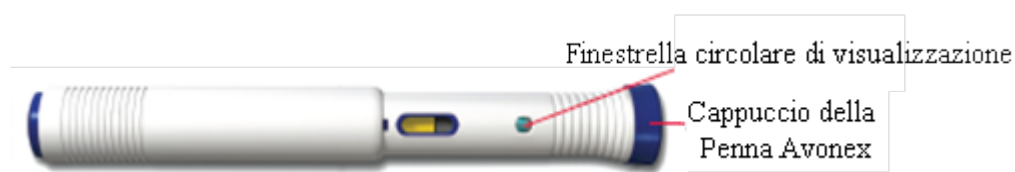
#### Contenuto della confezione - Avonex Pen, ago e tappo di Avonex Pen a prova di manomissione



#### Avonex Pen - pronto per l'iniezione



#### Avonex Pen - dopo l'iniezione (pronto per lo smaltimento)



#### **Lei deve aver ricevuto le istruzioni su come utilizzare Avonex Pen.**

Queste note sono solo un promemoria. Se ha qualsiasi dubbio o problemi, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Dove iniettare**

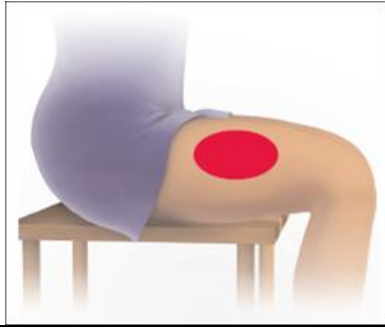
(Informazioni supplementari)

#### **Scegliere ogni settimana un sito di iniezione diverso**

L'area migliore è il muscolo esterno della parte superiore della coscia.

Alternare la coscia destra alla sinistra.

Prendere nota del luogo dove si esegue l'iniezione ogni settimana.



- **Avonex viene iniettato in un muscolo;** l'area migliore è il muscolo **esterno della parte superiore della coscia**, come illustrato nell'immagine a fianco. Non si raccomanda di eseguire l'iniezione nei glutei.
- **Scegliere ogni settimana un sito di iniezione diverso.** Così si riduce il rischio di irritazione cutanea o muscolare.
- **Non utilizzare** aree cutanee con lividi, lesioni o infezioni, o aree dove sono presenti ferite aperte.

(Informazioni supplementari)

Girare

## A. Preparazione

### 1. Prelevi un Avonex Pen dal frigorifero

Controlli che la confezione contenga un Avonex Pen, un ago e un tappo della penna.

Non agiti Avonex Pen.

Controlli la data di scadenza sull'etichetta di Avonex Pen.

Non lo usi se è scaduto.

### 2. Lasciar scaldare Avonex Pen.

Lo lasci a temperatura ambiente per mezz'ora.

Questo rende più confortevole l'iniezione, piuttosto che utilizzarla immediatamente dopo la rimozione dal frigorifero.

*Suggerimento:* Non utilizzi fonti di calore esterne, come acqua calda, per riscaldare Avonex Pen.

### 3. Lavi accuratamente le mani con acqua e sapone e le asciughi.

### 4. Prepari delle salviette disinfettanti e cerotti (non forniti) se ne ha bisogno.

### 5. Trovi una superficie pulita e rigida per appoggiare il materiale necessario per l'iniezione.

(Informazioni supplementari)

Apra

## B. Preparazione di Avonex Pen

1



### 1 Rimuova il cappuccio a prova di manomissione.

**Controlli che il tappo sia integro e che non sia stato aperto.**

Se sembra che sia stato aperto, non utilizzi quell'Avonex Pen.

- Tenga Avonex Pen con il tappo verso l'alto.
- **Piegli il tappo ad angolo retto, fino a quando non si distacca completamente.**
- **Non tocchi la punta di vetro esposta.**

Suggerimento: Appoggi la penna sul tavolo prima di iniziare il procedimento al punto 2.

2



### 2 Monti l'ago.

- Avonex Pen è studiato per funzionare esclusivamente con l'ago fornito.
- **Rimuova l'alluminio** della copertura dell'ago.
- Monti l'ago premendolo sull'estremità di vetro della penna. Mantenga la penna in posizione verticale.
- **Non rimuova la copertura dell'ago.**
- Per evitare possibili perdite dall'ago, giri delicatamente l'ago in senso orario fino a quando non è saldamente inserito. Se si verificassero delle perdite, lei potrebbe non ricevere l'intera dose di medicinale.

Suggerimento: La copertura dell'ago si distaccherà automaticamente durante l'esecuzione delle istruzioni al successivo punto 3.

3



### 3 Estenda la protezione dell'iniettore.

- Mantenga il corpo della penna saldamente con una mano. Punti la copertura dell'ago lontano dal suo corpo e da altre persone.
- Utilizzando l'altra mano, con un rapido movimento **sposti la protezione dell'iniettore (area scanalata) sopra l'ago**, fino a quando l'ago non è totalmente coperto.
- **La copertura di plastica dell'ago si distaccherà.**

Suggerimento: **Non prema** contemporaneamente il pulsante blu di attivazione.

4



**4 Controlli che la protezione dell'iniettore sia correttamente estesa.**

- Controlli che la protezione dell'iniettore sia completamente estesa. Accanto alla finestrella ovale di visualizzazione sarà visibile una piccola area rettangolare: questa è la chiusura di sicurezza.

5



**5 Controlli il liquido**

- Guardi attraverso la finestrella di visualizzazione ovale. Il liquido deve essere limpido e incolore.

Se la soluzione è torbida, colorata, o se contiene particelle in sospensione, **non usi questa penna**. La presenza di una o più bollicine d'aria è normale.

**C. Come usare Avonex Pen**

1

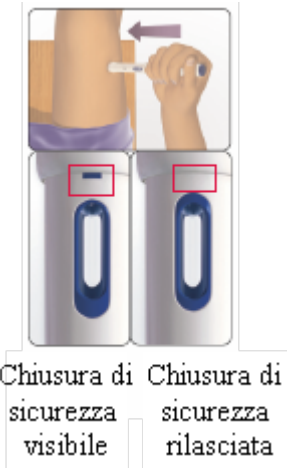


**1 Disinfetti il sito di iniezione.**

Se necessario, utilizzi un batuffolo imbevuto di alcol per detergere la pelle nel luogo scelto per l'iniezione. Attenda che la pelle si asciughi.

Suggerimento: L'area migliore è il muscolo esterno della parte superiore della coscia.

2



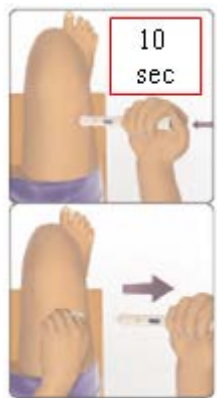
**2 Appoggi Avonex Pen sulla pelle.**

- Con una mano, tenga il corpo della penna ad angolo retto rispetto al sito d'iniezione. Controlli che siano visibili le finestrelle della penna.
- Suggerimento: Faccia attenzione a non premere troppo presto il pulsante blu di attivazione.
- Prema saldamente il corpo della penna verso il basso sulla pelle per **rilasciare la chiusura di sicurezza**.
- Controlli che la chiusura di sicurezza sia rilasciata. La piccola finestrella rettangolare scomparirà. Ora Avonex Pen è pronto per effettuare l'iniezione.

Suggerimento: Continui a tenere la penna saldamente appoggiata sulla pelle.

Chiusura di sicurezza visibile      Chiusura di sicurezza rilasciata

3



### 3 Esegua l'iniezione

- **Per iniziare l'iniezione, prema il pulsante blu di attivazione con il pollice.**

Sentirà un clic che indica che è iniziato il processo dell'iniezione. **Non sollevi la penna dalla pelle.**

- Continui a mantenere la penna sulla pelle e conti lentamente **per 10 secondi.**
- Dopo 10 secondi tolga la penna per rimuovere l'ago dal luogo d'iniezione.
- Applichi pressione sul sito d'iniezione per alcuni secondi. Se è presente del sangue, lo tolga.

4



### 4 Conferma dell'avvenuta iniezione

- **Controlli la finestrella di visualizzazione ovale.** La finestrella apparirà **gialla** se è stata somministrata l'intera dose.
- Non riutilizzi Avonex Pen. La penna è **monouso**.

5



### 5 Smaltimento

- Appoggi il tappo della penna sopra una superficie piatta e rigida.

Suggerimento: **Non tenga il tappo della penna**, potrebbe pungersi con l'ago.

- Inserisca l'ago direttamente nel cappuccio della penna.
- Prema **saldamente** per sigillare l'ago fino a quando non sente un clic. Potrebbe essere necessario usare entrambe le mani. Una volta che la penna è sigillata, non ci sono rischi di ferirsi.
- I rifiuti devono essere smaltiti correttamente.

Il medico, l'infermiera o il farmacista dovranno fornirle le istruzioni sullo smaltimento dell'Avonex Pen usato, ad esempio in un contenitore per rifiuti taglienti.