

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a.

De concentratie is 30 microgram per 0,5 ml.

Op basis van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Internationale Standaard voor Interferon, heeft 30 microgram AVONEX een antivirale activiteit ter grootte van 6 miljoen IE. De activiteit op basis van andere standaarden is onbekend.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVONEX is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van

- Patiënten waarbij de diagnose relapsing multiple sclerose (MS) is gesteld. Tijdens klinisch onderzoek werd dit gekenmerkt door twee of meer acute exacerbaties (relapses) in de voorafgaande drie jaren zonder aanwijzingen voor continue progressie tussen de exacerbaties in; AVONEX vertraagt de progressie van invaliditeit en verlaagt de frequentie van exacerbaties.
- Patiënten die een enkele episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt als deze exacerbatie ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroïden te rechtvaardigen, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS (zie rubriek 5.1).

AVONEX dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie een progressieve vorm van MS ontstaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanvang van de behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Dosering

Volwassenen: De aanbevolen dosering voor de behandeling van in exacerbaties verlopende vormen van MS is 30 microgram (oplossing van 0,5 ml), eenmaal per week middels intramusculaire (IM) injectie toegediend (zie rubriek 6.6). Er is geen additioneel gunstig effect aangetoond bij toediening van een hogere dosis (60 microgram) eenmaal per week.

Titratie: Om patiënten te helpen de incidentie en de ernst van griepachtige symptomen (zie rubriek 4.8) te verminderen, kan titratie worden toegepast bij de start van een behandeling. Titratie bij gebruik van de voorgevulde spuit kan worden verkregen door de therapie te initiëren en de dosis te verhogen met ¼ dosis per week om zo de volledige dosis (30 microgram/week) te bereiken in de vierde week van de behandeling

Een alternatief titratieschema kan worden verkregen door de therapie te starten met ongeveer ½ dosis AVONEX één keer per week voorafgaande aan de verhoging naar een volledige dosis. Om voldoende werkzaamheid te verkrijgen, dient men te komen tot een dosis van 30 microgram eenmaal per week en deze te behouden na de initiële titratieperiode.

De AVOSTARTCLIP titratiekit is alleen geschikt voor gebruik in combinatie met de voorgevulde spuit en kan gebruikt worden om de ¼ en ½ dosistoename uit te voeren. Elke AVOSTARTCLIP dient slechts eenmalig te worden gebruikt en dient samen met eventueel resterend AVONEX in de spuit te worden weggegooid.

Voorafgaand aan de injectie en gedurende een periode van 24 uur na elke injectie, wordt geadviseerd een anti-pyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige symptomen te verminderen die geassocieerd zijn met het gebruik van AVONEX. Deze symptomen zijn meestal aanwezig gedurende de eerste paar maanden van de behandeling.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar zijn nog niet volledig vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen onder de 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen: Bij klinische studies zijn te weinig patiënten van 65 jaar en ouder geïnccludeerd om vast te kunnen stellen of deze groep anders op AVONEX reageert dan jongere patiënten. Op basis van de wijze van klaring van de werkzame stof, zijn er echter geen theoretische redenen voor dosisaanpassing bij ouderen.

Wijze van toediening

De intramusculaire injectie dient elke week op een andere plaats te worden toegediend (zie rubriek 5.3).

Mogelijk schrijven artsen een 25 mm, 25 gauge naald voor aan patiënten voor wie een dergelijke naald geschikt is voor het toedienen van een intramusculaire injectie.

Momenteel is het niet bekend hoe lang patiënten behandeld dienen te worden. Patiënten dienen na twee jaar behandeling klinisch te worden geëvalueerd en tot voortzetting van de behandeling dient door de behandelend arts op individuele basis te worden besloten. De behandeling dient te worden gestaakt wanneer de patiënt chronisch progressieve MS ontwikkelt.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een natuurlijk of recombinant interferon-β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een actuele ernstige depressie en/of suïcidale gedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

AVONEX dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een eerdere of actuele depressieve stoornis, met name bij die stoornissen met voorboden van suïcidale gedachten (zie rubriek 4.3). Het is bekend dat depressie en suïcidale gedachten in toenemende frequentie optreden bij patiënten met multiple sclerose en in samenhang met het gebruik van interferon. Aan patiënten moet worden geadviseerd symptomen van depressie en/of suïcidale gedachten onmiddellijk aan de voorschrijvend arts te melden.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen moeten tijdens de behandeling goed worden geobserveerd en waar nodig worden behandeld. Staken van de behandeling met AVONEX moet worden overwogen (zie ook de rubrieken 4.3 en 4.8).

AVONEX moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, bij patiënten die met anti-epileptica worden behandeld, met name indien de epilepsie niet afdoende kan worden gereguleerd met anti-epileptica (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden en nauwgezette observatie moet worden overwogen bij het toedienen van AVONEX aan patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie en aan patiënten met ernstige myelosuppressie.

Trombotische microangiopathie (TMA): bij gebruik van interferon bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt onmiddellijk staken van AVONEX aanbevolen.

Nefrotisch syndroom: gevallen van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder collaberende focale segmentale glomerulosclerose (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGN) zijn gemeld gedurende behandeling met interferon bèta-producten. Gevallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen voorkomen na vele jaren van behandeling met interferon bèta. Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen, zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie, wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met een hoger risico op nierziekte. Bij nefrotisch syndroom is een snelle behandeling vereist en het stopzetten van de behandeling met AVONEX dient te worden overwogen.

Bij het gebruik van interferon bèta is post-marketing leverbeschadiging gemeld, waaronder verhoogde leverenzymconcentraties in serum, hepatitis, auto-immuunhepatitis en leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen traden deze reacties op bij gebruik van andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging. Niet vastgesteld is wat het eventuele bijkomende effect is van meerdere geneesmiddelen of andere hepatotxische middelen (zoals alcohol). Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor leverbeschadiging en voorzichtigheid moet

worden betracht wanneer interferonen gelijktijdig worden gebruikt met andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging.

Patiënten met hartziekten, zoals angina pectoris, decompensatio cordis of aritmieën, moeten goed worden geobserveerd om te beoordelen of hun klinische toestand verergert tijdens de behandeling met AVONEX. Griepachtige symptomen in verband met de AVONEX-behandeling kunnen belastend zijn voor patiënten met onderliggende cardiale problemen.

Het gebruik van interferonen kan gepaard gaan met afwijkende laboratoriumuitslagen. In aanvulling op de laboratoriumonderzoeken, die standaard nodig zijn bij de controle van patiënten met MS wordt daarom aanbevolen gedurende behandeling met AVONEX het aantal en type leukocyten, het aantal trombocyten en bloedchemie, waaronder leverfunctietesten, uit te voeren. Bij patiënten met myelosuppressie kan intensievere controle van het volledige bloedbeeld inclusief trombocytentelling nodig zijn.

Patiënten kunnen antilichamen tegen AVONEX ontwikkelen. De antilichamen van enkele van deze patiënten verminderen de activiteit in vitro van interferon bèta-1a (neutraliserende antilichamen). Neutraliserende antilichamen worden in verband gebracht met een vermindering van de biologische effecten in vivo van AVONEX en kunnen eventueel in verband worden gebracht met een verminderde klinische werkzaamheid. Bekend is dat de plateau fase voor de incidentie van antilichaamvorming wordt bereikt na 12 maanden behandeling. Recente klinische onderzoeken met patiënten die tot drie jaar zijn behandeld met AVONEX duiden erop dat ongeveer 5 % tot 8 % van de patiënten neutraliserende antilichamen ontwikkelt.

Het in gebruik zijn van verschillende testmethoden om antilichamen in het serum tegen interferonen te detecteren beperkt de mogelijkheid om de antigeniciteit van de diverse producten te vergelijken.

Bij postmarketingervaring zijn gevallen van necrose op de injectieplaats gemeld (zie rubriek 4.8). Om het risico op reacties op de injectieplaats zo veel mogelijk te beperken, moet aan patiënten worden geadviseerd een aseptische techniek te gebruiken en de injectieplaats per dosis te roteren.

De werkwijze voor zelftoediening door de patiënt dient periodiek opnieuw te worden beoordeeld, met name als er zich reacties op de injectieplaats hebben voorgedaan. Indien er bij de patiënt enige vorm van huidbeschadiging optreedt, eventueel gepaard gaand met zwelling of lekken van vocht uit de injectieplaats, dient de patiënt te worden geadviseerd met zijn of haar arts te spreken. Of de therapie na één geval van necrose moet worden gestaakt, is afhankelijk van de mate van necrose. Bij patiënten die na necrose op de injectieplaats therapie met AVONEX blijven krijgen, mag AVONEX niet worden toegediend in het aangedane gebied tot dit volledig is genezen. Indien er meerdere laesies optreden, moet de injectieplaats worden veranderd of moet de therapie worden gestaakt tot genezing is opgetreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd bij de mens.

De interactie van AVONEX met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. De klinische studies duiden erop dat MS-patiënten tijdens exacerbaties gelijktijdig met AVONEX en corticosteroïden of ACTH kunnen worden behandeld.

Er is beschreven dat interferonen bij mensen en dieren de activiteit verminderen van enzymen die afhankelijk zijn van hepatisch cytochroom P450. Het effect van toediening van een hoge dosis AVONEX op het P450-afhankelijke metabolisme is bestudeerd bij apen en er werden geen veranderingen waargenomen in de metaboliserende capaciteit van de lever. Voorzichtigheid is geboden indien AVONEX wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die voor klaring grotendeels afhankelijk zijn van het hepatische cytochroom P450-systeem in de lever, bijv. sommige klassen anti-epileptica en antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid gegevens (resultaten van meer dan 1000 zwangerschappen), die uit registers en tijdens de postmarketingfase zijn verzameld, blijkt dat er geen toegenomen risico op ernstige congenitale afwijkingen is wanneer de moeder voor de conceptie of tijdens het eerste zwangerschapstrimester aan interferon bèta wordt blootgesteld. De duur van de blootstelling tijdens het eerste trimester is echter onduidelijk, omdat de gegevens werden verzameld in een periode waarin het gebruik van interferon bèta tijdens de zwangerschap was gecontra-indiceerd en de behandeling wellicht werd onderbroken zodra de zwangerschap werd vastgesteld en/of bevestigd. De ervaring met blootstelling tijdens het tweede en derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van gegevens uit onderzoeken met dieren (zie rubriek 5.3) is het risico op een spontane abortus mogelijk iets hoger. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan het risico op een spontane abortus bij zwangere vrouwen die aan interferon bèta zijn blootgesteld niet op een adequate manier worden geëvalueerd, maar uit de gegevens blijkt tot op heden geen verhoogd risico.

Indien dit klinisch nodig is, kan het gebruik van Avonex tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon bèta-1a in moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon bèta, duidt erop dat de hoeveelheden interferon bèta-1a die in de moedermelk worden uitgescheiden verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Avonex kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn vruchtbaarheids- en ontwikkelingsstudies met een verwante vorm van interferon bèta-1a uitgevoerd bij resusapen. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen (zie rubriek 5.3).

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van AVONEX op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen kunnen bij daarvoor gevoelige patiënten geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De hoogste incidentie van bijwerkingen die samenhangen met de behandeling met AVONEX is gerelateerd aan griepachtige symptomen. De meest gerapporteerde griepachtige symptomen zijn spierpijn, koorts, koude rillingen, zweten, asthenie, hoofdpijn en misselijkheid. Titratie van AVONEX bij het begin van de behandeling heeft een reductie aangetoond in de ernst en incidentie van griepachtige symptomen. Deze griepachtige symptomen komen vooral bij aanvang van de behandeling voor en nemen bij voortzetting van de behandeling zowel in frequentie als in ernst af.

Na injecties kunnen neurologische symptomen van voorbijgaande aard optreden die op MS-exacerbaties lijken. Voorbijgaande episodes van hypertonie en/of ernstige spierzwakte die willekeurige bewegingen verhinderen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Deze

episodes zijn van beperkte duur, in tijd gerelateerd aan de injecties en kunnen na volgende injecties weer optreden. In sommige gevallen gaan deze symptomen gepaard met griepachtige symptomen.

De frequentie van bijwerkingen wordt uitgedrukt in patiëntjaren en als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$ patiëntjaren);

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$ patiëntjaren);

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$ patiëntjaren);

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$ patiëntjaren);

Zeer zelden ($< 1/10.000$ patiëntjaren)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Patiënttijd is de som van individuele tijdseenheden die de patiënt in de studie is blootgesteld aan AVONEX voordat de bijwerking optrad. Zo kunnen 100 patiëntjaren worden waargenomen bij 100 patiënten die gedurende een jaar werden behandeld of bij 200 patiënten die gedurende een half jaar werden behandeld.

Bijwerkingen die in studies zijn vastgesteld (klinische studies en observationele studies, waarbij de follow-up-periode varieert van twee jaar tot zes jaar) en andere bijwerkingen die aan de hand van spontane meldingen uit de markt zijn vastgesteld, waarbij de frequentie onbekend is, worden in de tabel hieronder vermeld.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<p>Onderzoeken</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>soms</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagde hematocrietwaarde, verhoogde kaliumwaarde in bloed, verhoogde ureumstikstofwaarde in bloed</p> <p>verlaagd aantal trombocyten</p> <p>gewichtsverlies, gewichtstoename, leverfunctietests afwijkend</p>
<p>Hartaandoeningen</p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>cardiomyopathie, decompensatio cordis (zie rubriek 4.4), palpitaties, aritmie, tachycardie</p>
<p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p> <p><i>niet bekend</i></p> <p><i>zelden</i></p>	<p>pancytopenie, trombocytopenie</p> <p>Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom*</p>

<p>Zenuwstelselaandoeningen</p> <p><i>zeer vaak</i></p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>hoofdpijn²</p> <p>spasticiteit, hypo-esthesie</p> <p>neurologische symptomen, syncope³, hypertonie, duizeligheid, paresthesie, convulsies, migraine</p>
<p>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>zelden</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>rhinorrhoea</p> <p>dyspnoe</p> <p>pulmonale arteriële hypertensie[†]</p>
<p>Maagdarmstelselaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p>	<p>braken, diarree, misselijkheid²</p>
<p>Huid- en onderhuidaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>soms</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>uitslag, verhoogde transpiratie, contusie</p> <p>alopecia</p> <p>angioneurotisch oedeem, pruritus, vesiculaire uitslag, urticaria, aggravatie van psoriasis</p>
<p>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>spierkramp, nekpijn, myalgie², artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, spierstijfheid, skeletspierstijfheid</p> <p>systemische lupus erythematosus, spierzwakte, artritis</p>
<p>Nier- en urinewegaandoeningen</p> <p><i>zelden</i></p>	<p>nefrotisch syndroom, glomerulosclerose (zie rubriek 4.4)</p>
<p>Endocriene aandoeningen</p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie</p>
<p>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</p> <p><i>vaak</i></p>	<p>anorexie</p>

Infecties en parasitaire aandoeningen <i>niet bekend</i>	abces op de injectieplaats ¹
Bloedvataandoeningen <i>vaak</i> <i>niet bekend</i>	blozen vasodilatatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>zeer vaak</i> <i>vaak</i> <i>soms</i> <i>niet bekend</i>	griepachtige symptomen, pyrexie ² , koude rillingen ² , transpireren ² pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, bloeduitstorting op de injectieplaats, asthenie ² , pijn, vermoeidheid ² , malaise, nachtelijk transpireren branderig gevoel op de injectieplaats reactie op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, cellulitis op de injectieplaats ¹ , necrose op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, pijn op de borst
Immuunsysteemaandoeningen <i>niet bekend</i>	anafylactische reactie, anafylactische shock, overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu, urticaria, uitslag, pruritische uitslag)
Lever- en galaandoeningen <i>niet bekend</i>	leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatitis, auto-immune hepatitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen <i>soms</i>	metrorragie, menorragie
Psychische stoornissen <i>vaak</i> <i>niet bekend</i>	depressie (zie rubriek 4.4), insomnia suicide, psychose, angst, verwarring, emotionele labiliteit

*Van toepassing op de gehele klasse van interferon bèta-producten (zie rubriek 4.4)

†Van toepassing op de gehele klasse van interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'

¹Er zijn reacties op de injectieplaats gemeld, zoals pijn, ontsteking en in zeer zeldzame gevallen een abces of cellulitis waarbij een operatie noodzakelijk was.

²De frequentie van deze bijwerkingen is aan het begin van de behandeling hoger.

³Flauwvallen kan optreden na injectie met AVONEX; het betreft gewoonlijk een eenmalig verschijnsel dat over het algemeen optreedt aan het begin van de behandeling, en niet terugkeert bij volgende injecties.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon bèta-producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens uit de literatuur, klinisch onderzoek en postmarketingervaring suggereren dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar die eenmaal per week AVONEX 30 microgram IM krijgen, overeenkomt met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheidsinformatie die verkregen is tijdens het gebruik van AVONEX als een actieve comparator in een 96 weken durend, open-label, gerandomiseerd onderzoek bij pediatrische patiënten met relapsing remitting multiple sclerose in de leeftijd van 10 tot 18 jaar (met slechts 10 % van de totale onderzoekspopulatie < 13 jaar) toont dat in de AVONEX-groep (n=72) de volgende vaak voorkomende ongewenste voorvallen bij volwassen patiënten, zeer vaak werden gemeld bij pediatrische patiënten: myalgie, pijn in extremiteit, vermoeidheid en artralgie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Bij toediening van een overdosis moet de patiënt echter ter observatie worden opgenomen en een adequate ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: interferonen, ATC-code: L03 AB07.

Interferonen vormen een groep natuurlijk voorkomende eiwitten die door eukaryotische cellen worden geproduceerd in reactie op virale infecties of andere biologische stimuli. Interferonen zijn cytokinen die antivirale, antiproliferatieve en immunomodulerende activiteiten teweegbrengen. Er worden drie hoofdvormen van interferonen onderscheiden: alfa, bèta en gamma. De interferonen alfa en bèta worden geclassificeerd als Type I interferonen, terwijl interferon gamma een Type II interferon is. Deze interferonen vertonen elkaar overlappende maar duidelijk van elkaar te onderscheiden biologische activiteiten. Ook kan er verschil bestaan in hun cellulaire syntheseplaatsen.

Interferon bèta wordt door verschillende celtypen geproduceerd, waaronder fibroblasten en macrofagen. Natuurlijk interferon bèta en AVONEX (interferon bèta-1a) zijn geglycosyleerd en hebben één enkele N-gebonden complexe koolwaterstofgroep. Het is bekend dat glycosylering van andere eiwitten hun stabiliteit, activiteit, biologische verdeling en halfwaardetijd in bloed beïnvloeden. De effecten van interferon bèta die van glycosylering afhankelijk zijn, zijn echter nog niet volledig gedefinieerd.

Werkingsmechanisme

AVONEX oefent zijn biologische werking uit door zich te binden aan specifieke receptoren op het oppervlak van menselijke cellen. Deze binding brengt een complexe cascade van intracellulaire processen op gang, die resulteren in de expressie van een groot aantal door interferon geïnduceerde genproducten en markers. Hiertoe behoren MHC-klasse I, Mx-eiwit, 2', 5'-oligoadenylaatsynthetase, β_2 -microglobuline en neopterine. Sommige van deze producten zijn aangetoond in het serum en celfracties van bloed dat afgenomen was van patiënten die met AVONEX behandeld werden. Na toediening van één enkele intramusculaire dosis AVONEX blijft de serumconcentratie van deze producten ten minste vier tot zeven dagen verhoogd.

Of het werkingsmechanisme van AVONEX bij MS langs dezelfde weg verloopt als de hierboven beschreven biologische effecten is niet bekend omdat de pathofysiologie van MS niet goed duidelijk is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van gevriesdroogde AVONEX bij de behandeling van MS werden aangetoond tijdens een placebo-gecontroleerd onderzoek onder 301 patiënten (AVONEX, n=158; placebo, n=143) met in exacerbaties verlopende vorm van MS. Deze vorm van MS wordt gekenmerkt door 2 of meer exacerbaties in de voorafgaande 3 jaar of ten minste 1 exacerbatie per jaar vóór deelname indien de ziekteduur korter was dan 3 jaar. Patiënten met een EDSS van 1 tot 3,5 werden geïnccludeerd in het onderzoek. Door de opzet van de studie werden de patiënten gedurende een variabele tijd gevolgd. Honderdvijftig met AVONEX behandelde patiënten zijn één jaar en 85 patiënten gedurende twee jaar onderzocht. In deze studie was het cumulatieve percentage patiënten met invaliditeitsprogressie (berekend volgens de Kaplan-Meier-methode) aan het einde van de twee jaar 35 % voor de met placebo behandelde patiënten en 22 % voor de met AVONEX behandelde patiënten. Invaliditeitsprogressie werd gemeten als een ten minste zes maanden aanhoudende toename van 1,0 punt op de Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ook werd aangetoond dat het jaarlijkse exacerbatiepercentage met eenderde daalde. Laatstgenoemde klinische effect werd waargenomen na behandeling van meer dan een jaar.

In een dubbelblinde gerandomiseerde dosisvergelijkingsstudie van 802 patiënten met de in exacerbaties verlopende vorm van MS (AVONEX 30 microgram n=402, AVONEX 60 microgram n=400) zijn geen statistisch significante verschillen of trends in klinische parameters en algemene MRI-parameters aangetoond tussen de 30 microgram en de 60 microgram AVONEX doseringen.

De effecten van AVONEX bij de behandeling van MS zijn ook aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde studie uitgevoerd met 383 patiënten (AVONEX n=193, placebo n=190) die een enkele episode van demyelinisatie, geassocieerd met ten minste twee bijpassende hersenlaesies op de MRI-scan hadden doorgemaakt. In de met AVONEX behandelde groep werd een reductie van het risico van een tweede exacerbatie waargenomen. Er werd ook een effect op MRI-parameters gezien. Het geschatte risico van een tweede exacerbatie was in de placebogroep 50 % in drie jaar en 39 % in twee jaar en in de AVONEX-groep 35 % (drie jaar) en 21 % (twee jaar). In een post-hoc-analyse hadden patiënten met ten minste één Gd-aankleurende laesie en negen T2-laesies op de MRI-scan bij baseline een tweejaars risico van 56 % in de placebogroep en 21 % in de AVONEX-groep, om een tweede exacerbatie door te maken. De invloed van vroege behandeling met AVONEX is echter zelfs in deze subgroep met een verhoogd risico onbekend, aangezien de studie voornamelijk was opgezet om de tijd tot een tweede exacerbatie en niet zozeer de evolutie van de ziekte op lange termijn te beoordelen. Er is echter vooral nog geen gedegen definitie van patiënten met een verhoogd risico, al

bestaat de conservatieve benadering om ten minste negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan en ten minste één nieuwe T2-laesie of één nieuwe Gd-aankleurende laesie op een volgende scan, die ten minste drie maanden na de eerste scan verricht is, te accepteren als indicatief voor een verhoogd risico. In ieder geval moet behandeling alleen worden overwogen voor patiënten die geclassificeerd zijn als hebbende een verhoogd risico.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens over de werkzaamheid/veiligheid van AVONEX 15 microgram IM eenmaal per week (n=8) in vergelijking met geen behandeling (n=8) met een follow-up van 4 jaar, lieten resultaten zien die overeenkomen met de resultaten die zijn waargenomen bij volwassenen, hoewel de EDSS-scores voor de behandelde groep toenamen gedurende de 4 jaar follow-up, wat wijst op ziekteprogressie. Er is geen directe vergelijking beschikbaar voor de op dit moment aanbevolen dosis voor volwassenen.

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie is onderzocht als een actieve comparator in 2 gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met relapsing remitting multiple sclerose (zie rubriek 4.2).

In een open-label, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle werden 150 deelnemers op willekeurige wijze 1:1 toegewezen aan behandeling met dimethylfumaraat, oraal toegediend in een dosis van 240 mg tweemaal daags, of aan behandeling met AVONEX, toegediend in een dosis van 30 µg eenmaal per week via intramusculaire (IM) injectie gedurende 96 weken.

In de ITT populatie resulteerde de behandeling met dimethylfumaraat in een groter aantal patiënten zonder nieuwe of nieuwe groter wordende hyperintense T2-laesies in week 96, relatief tot de baseline, in vergelijking met AVONEX [respectievelijk 12,8% versus 2,8%].

In een dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met actieve controle werden 215 deelnemers op willekeurige wijze toegewezen aan behandeling met oraal toegediend fingolimod (0,5 mg eenmaal daags of 0,25 mg eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≤ 40 kg) of aan behandeling met 30 µg AVONEX IM eenmaal per week gedurende maximaal 24 maanden.

Het primaire eindpunt, het aangepast jaarlijks exacerbatiepercentage (*adjusted annualized relapse rate*, ARR) in week 96, was significant lager bij patiënten die behandeld werden met fingolimod (0,122) in vergelijking met patiënten die AVONEX kregen (0,675), wat zich vertaalde in een relatieve vermindering van het ARR met 81,9% ($p < 0,001$).

Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel bij patiënten die AVONEX kregen in de twee klinische onderzoeken kwalitatief overeen met het veiligheidsprofiel dat eerder bij volwassen patiënten is waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van AVONEX is indirect onderzocht met een test waarmee de antivirale activiteit van interferon wordt gemeten. Deze test is van beperkte waarde omdat hij wel gevoelig is voor interferon maar specificiteit mist voor interferon bèta. Alternatieve testmethoden zijn onvoldoende gevoelig.

Na intramusculaire toediening van AVONEX wordt de piek van antivirale activiteit in het serum tussen vijf en 15 uur na toediening bereikt. Deze activiteit neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer tien uur. Na correctie voor de snelheid van opname op de plaats van de injectie is de berekende biologische beschikbaarheid ongeveer 40 %. De berekende biologische beschikbaarheid is zonder dergelijke correcties groter. Subcutane toediening kan intramusculaire toediening niet vervangen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese: er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de carcinogeniciteit van interferon bèta-1a bij mens of dier.

Chronische toxiciteit: in een 26 weken durende toxiciteitsstudie met herhaalde doses kregen resusapen eenmaal per week intramusculair interferon bèta-1a toegediend samen met een ander immunomodulerend middel, een anti-CD40-ligand monoklonaal antilichaam. Er werden geen immuunrespons tegen interferon bèta-1a en geen tekenen van toxiciteit aangetoond.

Lokale tolerantie: intramusculaire irritatie na herhaalde toediening op dezelfde injectieplaats is niet in dieren geëvalueerd.

Mutagenese: beperkte doch relevante mutageniciteitstesten zijn uitgevoerd met negatief resultaat.

Aantasting van de vruchtbaarheid: er zijn vruchtbaarheids- en ontwikkelingsstudies met een verwante vorm van interferon bèta-1a uitgevoerd bij resusapen. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen. Soortgelijke dosisgerelateerde effecten op de voortplanting zijn ook waargenomen met andere vormen van alfa- en bèta-interferonen. Er zijn geen teratogene effecten of effecten op foetale ontwikkeling waargenomen, maar de beschikbare informatie over de effecten van interferon bèta-1a in de peri- en postnatale periode is beperkt.

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat
IJsazijnzuur
Argininehydrochloride
Polysorbaat 20
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

AVONEX kan maximaal gedurende één week bij kamertemperatuur worden bewaard (tussen 15 °C en 30 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (verzegeld plastic bakje) ter bescherming tegen licht (zie rubriek 6.5).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een voorgevulde 1 ml spuit van glas (type 1) met een verzegelde afsluitdop en zuiger (broombutyl) die 0,5 ml oplossing bevat.

Verpakkingsgrootte: doos met vier of twaalf voorgevulde spuiten met 0,5 ml. Iedere spuit is verpakt in een verzegeld plastic bakje dat ook één injectienaald voor intramusculair gebruik bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

AVONEX wordt in een voorgevulde spuit geleverd als oplossing voor injectie die klaar is voor gebruik.

Nadat AVONEX in een voorgevulde spuit uit de koelkast gehaald is, moet AVONEX op kamertemperatuur (15 °C-30 °C) komen, wat ongeveer 30 minuten duurt.

Gebruik geen externe warmtebron, zoals heet water, om AVONEX 30 microgram oplossing voor injectie te verwarmen.

Als de oplossing voor injectie deeltjes bevat of niet helder en kleurloos is, mag de voorgevulde spuit niet worden gebruikt. De injectienaald voor intramusculaire injectie is meegeleverd. Het preparaat bevat geen conserveermiddel. Iedere met AVONEX voorgevulde spuit bevat slechts één enkele dosis. Gooi het ongebruikte restant in een voorgevulde spuit weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 1997
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a in 0,5 ml oplossing.

De concentratie is 30 microgram per 0,5 ml.

Op basis van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Internationale Standaard voor Interferon, heeft 30 microgram AVONEX een antivirale activiteit ter grootte van 6 miljoen IE. De activiteit op basis van andere standaarden is onbekend.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVONEX is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van

- Patiënten waarbij de diagnose relapsing multiple sclerose (MS) is gesteld. Tijdens klinisch onderzoek werd dit gekenmerkt door twee of meer acute exacerbaties (relapses) in de voorafgaande drie jaren zonder aanwijzingen voor continue progressie tussen de exacerbaties in; AVONEX vertraagt de progressie van invaliditeit en verlaagt de frequentie van exacerbaties.
- Patiënten die een enkele episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt als deze exacerbatie ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroïden te rechtvaardigen, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS (zie rubriek 5.1).

AVONEX dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie een progressieve vorm van MS ontstaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanvang van de behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Dosering

Volwassenen: De aanbevolen dosering voor de behandeling van in exacerbaties verlopende vormen van MS is 30 microgram (oplossing van 0,5 ml), eenmaal per week middels intramusculaire (IM) injectie toegediend (zie rubriek 6.6). Er is geen additioneel gunstig effect aangetoond bij toediening van een hogere dosis (60 microgram) eenmaal per week.

Titratie: Om patiënten te helpen de incidentie en de ernst van griepachtige symptomen (zie rubriek 4.8) te verminderen, kan titratie worden toegepast bij de start van een behandeling. Titratie bij gebruik van de voorgevulde spuit kan worden verkregen door de therapie te initiëren en de dosis te verhogen met ¼ dosis per week om zo de volledige dosis (30 microgram/week) te bereiken in de vierde week van de behandeling.

Een alternatief titratieschema kan worden verkregen door de therapie te starten met ongeveer ½ dosis AVONEX één keer per week voorafgaande aan de verhoging naar een volledige dosis. Om voldoende werkzaamheid te verkrijgen, dient men te komen tot een dosis van 30 microgram eenmaal per week en deze te behouden na de initiële titratieperiode.

Wanneer eenmaal de volledige dosis is bereikt, kunnen patiënten beginnen met het gebruik van de AVONEX PEN.

Voorafgaand aan de injectie en gedurende een periode van 24 uur na elke injectie, wordt geadviseerd een anti-pyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige symptomen te verminderen die geassocieerd zijn met het gebruik van AVONEX. Deze symptomen zijn meestal aanwezig gedurende de eerste paar maanden van de behandeling.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar zijn nog niet volledig vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen onder de 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen: Bij klinische studies zijn te weinig patiënten van 65 jaar en ouder geïnccludeerd om vast te kunnen stellen of deze groep anders op AVONEX reageert dan jongere patiënten. Op basis van de wijze van klaring van de werkzame stof, zijn er echter geen theoretische redenen voor dosisaanpassing bij ouderen.

Wijze van toediening

Momenteel is het niet bekend hoe lang patiënten behandeld dienen te worden. Patiënten dienen na twee jaar behandeling klinisch te worden geëvalueerd en tot voortzetting van de behandeling dient door de behandelend arts op individuele basis te worden besloten. De behandeling dient te worden gestaakt wanneer de patiënt chronisch progressieve MS ontwikkelt.

AVONEX PEN is een voorgevulde pen, bestemd voor eenmalig gebruik, en mag alleen na gepaste training worden gebruikt.

De aanbevolen locatie voor intramusculaire injectie met de AVONEX PEN is de bovenste en buitenste dijbeenspier. De injectielocatie moet elke week worden gevarieerd.

Voor het toedienen van AVONEX met de AVONEX PEN moeten de instructies in de bijsluiters worden gevolgd.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een natuurlijk of recombinant interferon-β of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een actuele ernstige depressie en/of suïcidale gedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

AVONEX dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een eerdere of actuele depressieve stoornis, met name bij die stoornissen met voorboden van suïcidale gedachten (zie rubriek 4.3). Het is bekend dat depressie en suïcidale gedachten in toenemende frequentie optreden bij patiënten met multiple sclerose en in samenhang met het gebruik van interferon. Aan patiënten moet worden geadviseerd symptomen van depressie en/of suïcidale gedachten onmiddellijk aan de voorschrijvend arts te melden.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen moeten tijdens de behandeling goed worden geobserveerd en waar nodig worden behandeld. Staken van de behandeling met AVONEX moet worden overwogen (zie ook de rubrieken 4.3 en 4.8).

AVONEX moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, bij patiënten die met anti-epileptica worden behandeld, met name indien de epilepsie niet afdoende kan worden gereguleerd met anti-epileptica (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden en nauwgezette observatie moet worden overwogen bij het toedienen van AVONEX aan patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie en aan patiënten met ernstige myelosuppressie.

Trombotische microangiopathie (TMA): bij gebruik van interferon bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt onmiddellijk staken van AVONEX aanbevolen.

Nefrotisch syndroom: gevallen van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder collaberende focale segmentale glomerulosclerose (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGN) zijn gemeld gedurende behandeling met interferon bèta-producten. Gevallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen voorkomen na vele jaren van behandeling met interferon bèta. Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen, zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie, wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met een hoger risico op nierziekte. Bij nefrotisch syndroom is een snelle behandeling vereist en het stopzetten van de behandeling met AVONEX dient te worden overwogen.

Bij het gebruik van interferon bèta is post-marketing leverbeschadiging gemeld, waaronder verhoogde leverenzymconcentraties in serum, hepatitis, auto-immuunhepatitis en leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen traden deze reacties op bij gebruik van andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging. Niet vastgesteld is wat het eventuele bijkomende effect is van meerdere geneesmiddelen of andere hepatotxische middelen (zoals alcohol). Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor leverbeschadiging en voorzichtigheid moet

worden betracht wanneer interferonen gelijktijdig worden gebruikt met andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging.

Patiënten met hartziekten, zoals angina pectoris, decompensatio cordis of aritmieën, moeten goed worden geobserveerd om te beoordelen of hun klinische toestand verergert tijdens de behandeling met AVONEX. Griepachtige symptomen in verband met de AVONEX-behandeling kunnen belastend zijn voor patiënten met onderliggende cardiale problemen.

Het gebruik van interferonen kan gepaard gaan met afwijkende laboratoriumuitslagen. In aanvulling op de laboratoriumonderzoeken, die standaard nodig zijn bij de controle van patiënten met MS wordt daarom aanbevolen gedurende behandeling met AVONEX het aantal en type leukocyten, het aantal trombocyten en bloedchemie, waaronder leverfunctietesten, uit te voeren. Bij patiënten met myelosuppressie kan intensievere controle van het volledige bloedbeeld inclusief trombocytentelling nodig zijn.

Patiënten kunnen antilichamen tegen AVONEX ontwikkelen. De antilichamen van enkele van deze patiënten verminderen de activiteit in vitro van interferon bèta-1a (neutraliserende antilichamen). Neutraliserende antilichamen worden in verband gebracht met een vermindering van de biologische effecten in vivo van AVONEX en kunnen eventueel in verband worden gebracht met een verminderde klinische werkzaamheid. Bekend is dat de plateau fase voor de incidentie van antilichaamvorming wordt bereikt na 12 maanden behandeling. Recente klinische onderzoeken met patiënten die tot drie jaar zijn behandeld met AVONEX duiden erop dat ongeveer 5 % tot 8 % van de patiënten neutraliserende antilichamen ontwikkelt.

Het in gebruik zijn van verschillende testmethoden om antilichamen in het serum tegen interferonen te detecteren beperkt de mogelijkheid om de antigeniciteit van de diverse producten te vergelijken.

Bij postmarketingervaring zijn gevallen van necrose op de injectieplaats gemeld (zie rubriek 4.8). Om het risico op reacties op de injectieplaats zo veel mogelijk te beperken, moet aan patiënten worden geadviseerd een aseptische techniek te gebruiken en de injectieplaats per dosis te roteren.

De werkwijze voor zelftoediening door de patiënt dient periodiek opnieuw te worden beoordeeld, met name als er zich reacties op de injectieplaats hebben voorgedaan. Indien er bij de patiënt enige vorm van huidbeschadiging optreedt, eventueel gepaard gaand met zwelling of lekken van vocht uit de injectieplaats, dient de patiënt te worden geadviseerd met zijn of haar arts te spreken. Of de therapie na één geval van necrose moet worden gestaakt, is afhankelijk van de mate van necrose. Bij patiënten die na necrose op de injectieplaats therapie met AVONEX blijven krijgen, mag AVONEX niet worden toegediend in het aangedane gebied tot dit volledig is genezen. Indien er meerdere laesies optreden, moet de injectieplaats worden veranderd of moet de therapie worden gestaakt tot genezing is opgetreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd bij de mens.

De interactie van AVONEX met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. De klinische studies duiden erop dat MS-patiënten tijdens exacerbaties gelijktijdig met AVONEX en corticosteroïden of ACTH kunnen worden behandeld.

Er is beschreven dat interferonen bij mensen en dieren de activiteit verminderen van enzymen die afhankelijk zijn van hepatisch cytochroom P450. Het effect van toediening van een hoge dosis AVONEX op het P450-afhankelijke metabolisme is bestudeerd bij apen en er werden geen veranderingen waargenomen in de metaboliserende capaciteit van de lever. Voorzichtigheid is geboden indien AVONEX wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die voor klaring grotendeels afhankelijk zijn van het hepatische cytochroom P450-systeem in de lever, bijv. sommige klassen anti-epileptica en antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid gegevens (resultaten van meer dan 1000 zwangerschappen), die uit registers en tijdens de postmarketingfase zijn verzameld, blijkt dat er geen toegenomen risico op ernstige congenitale afwijkingen is wanneer de moeder voor de conceptie of tijdens het eerste zwangerschapstrimester aan interferon bèta wordt blootgesteld. De duur van de blootstelling tijdens het eerste trimester is echter onduidelijk, omdat de gegevens werden verzameld in een periode waarin het gebruik van interferon bèta tijdens de zwangerschap was gecontra-indiceerd en de behandeling wellicht werd onderbroken zodra de zwangerschap werd vastgesteld en/of bevestigd. De ervaring met blootstelling tijdens het tweede en derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van gegevens uit onderzoeken met dieren (zie rubriek 5.3) is het risico op een spontane abortus mogelijk iets hoger. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan het risico op een spontane abortus bij zwangere vrouwen die aan interferon bèta zijn blootgesteld niet op een adequate manier worden geëvalueerd, maar uit de gegevens blijkt tot op heden geen verhoogd risico.

Indien dit klinisch nodig is, kan het gebruik van Avonex tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon bèta-1a in moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon bèta, duidt erop dat de hoeveelheden interferon bèta-1a die in de moedermelk worden uitgescheiden verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Avonex kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn vruchtbaarheids- en ontwikkelingsstudies met een verwante vorm van interferon bèta-1a uitgevoerd bij resusapen. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen (zie rubriek 5.3).

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van AVONEX op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen kunnen bij daarvoor gevoelige patiënten geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De hoogste incidentie van bijwerkingen die samenhangen met de behandeling met AVONEX is gerelateerd aan griepachtige symptomen. De meest gerapporteerde griepachtige symptomen zijn spierpijn, koorts, koude rillingen, zweten, asthenie, hoofdpijn en misselijkheid. Titratie van AVONEX bij het begin van de behandeling heeft een reductie aangetoond in de ernst en incidentie van griepachtige symptomen. Deze griepachtige symptomen komen vooral bij aanvang van de behandeling voor en nemen bij voortzetting van de behandeling zowel in frequentie als in ernst af.

Na injecties kunnen neurologische symptomen van voorbijgaande aard optreden die op MS-exacerbaties lijken. Voorbijgaande episodes van hypertonie en/of ernstige spierzwakte die willekeurige bewegingen verhinderen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Deze

episodes zijn van beperkte duur, in tijd gerelateerd aan de injecties en kunnen na volgende injecties weer optreden. In sommige gevallen gaan deze symptomen gepaard met griepachtige symptomen.

De frequentie van bijwerkingen wordt uitgedrukt in patiëntjaren en als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$ patiëntjaren);

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$ patiëntjaren);

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$ patiëntjaren);

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$ patiëntjaren);

Zeer zelden ($< 1/10.000$ patiëntjaren)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Patiënttijd is de som van individuele tijdseenheden die de patiënt in de studie is blootgesteld aan AVONEX voordat de bijwerking optrad. Zo kunnen 100 patiëntjaren worden waargenomen bij 100 patiënten die gedurende een jaar werden behandeld of bij 200 patiënten die gedurende een half jaar werden behandeld.

Bijwerkingen die in studies zijn vastgesteld (klinische studies en observationele studies, waarbij de follow-up-periode varieert van twee jaar tot zes jaar) en andere bijwerkingen die aan de hand van spontane meldingen uit de markt zijn vastgesteld, waarbij de frequentie onbekend is, worden in de tabel hieronder vermeld.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<p>Onderzoeken</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>soms</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagde hematocrietwaarde, verhoogde kaliumwaarde in bloed, verhoogde ureumstikstofwaarde in bloed</p> <p>verlaagd aantal trombocyten</p> <p>gewichtsverlies, gewichtstoename, leverfunctietests afwijkend</p>
<p>Hartaandoeningen</p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>cardiomyopathie, decompensatio cordis (zie rubriek 4.4), palpitaties, aritmie, tachycardie</p>
<p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p> <p><i>niet bekend</i></p> <p><i>zelden</i></p>	<p>pancytopenie, trombocytopenie</p> <p>Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom*</p>

<p>Zenuwstelselaandoeningen</p> <p><i>zeer vaak</i></p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>hoofdpijn²</p> <p>spasticiteit, hypo-esthesie</p> <p>neurologische symptomen, syncope³, hypertonie, duizeligheid, paresthesie, convulsies, migraine</p>
<p>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>zelden</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>rhinorrhoea</p> <p>dyspnoe</p> <p>pulmonale arteriële hypertensie[†]</p>
<p>Maagdarmstelselaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p>	<p>braken, diarree, misselijkheid²</p>
<p>Huid- en onderhuidaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>soms</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>uitslag, verhoogde transpiratie, contusie</p> <p>alopecia</p> <p>angioneurotisch oedeem, pruritus, vesiculaire uitslag, urticaria, aggraviatie van psoriasis</p>
<p>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</p> <p><i>vaak</i></p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>spierkramp, nekpijn, myalgie², artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, spierstijfheid, skeletspierstijfheid</p> <p>systemische lupus erythematosus, spierzwakte, artritis</p>
<p>Nier- en urinewegaandoeningen</p> <p><i>zelden</i></p>	<p>nefrotisch syndroom, glomerulosclerose (zie rubriek 4.4)</p>
<p>Endocriene aandoeningen</p> <p><i>niet bekend</i></p>	<p>hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie</p>
<p>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</p> <p><i>vaak</i></p>	<p>anorexie</p>

Infecties en parasitaire aandoeningen <i>niet bekend</i>	abces op de injectieplaats ¹
Bloedvataandoeningen <i>vaak</i> <i>niet bekend</i>	blozen vasodilatatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>zeer vaak</i> <i>vaak</i> <i>soms</i> <i>niet bekend</i>	griepachtige symptomen, pyrexie ² , koude rillingen ² , transpireren ² pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, bloeduitstorting op de injectieplaats, asthenie ² , pijn, vermoeidheid ² , malaise, nachtelijk transpireren branderig gevoel op de injectieplaats reactie op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, cellulitis op de injectieplaats ¹ , necrose op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, pijn op de borst
Immuunsysteemaandoeningen <i>niet bekend</i>	anafylactische reactie, anafylactische shock, overgevoelighedsreacties (angio-oedeem, dyspneu, urticaria, uitslag, pruritische uitslag)
Lever- en galaandoeningen <i>niet bekend</i>	leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatitis, auto-immune hepatitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen <i>soms</i>	metrorragie, menorragie
Psychische stoornissen <i>vaak</i> <i>niet bekend</i>	depressie (zie rubriek 4.4), insomnia suicide, psychose, angst, verwarring, emotionele labiliteit

*Van toepassing op de gehele klasse van interferon bèta-producten (zie rubriek 4.4)

†Van toepassing op de gehele klasse van interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'

¹Er zijn reacties op de injectieplaats gemeld, zoals pijn, ontsteking en in zeer zeldzame gevallen een abces of cellulitis waarbij een operatie noodzakelijk was.

²De frequentie van deze bijwerkingen is aan het begin van de behandeling hoger.

³Flauwvallen kan optreden na injectie met AVONEX; het betreft gewoonlijk een eenmalig verschijnsel dat over het algemeen optreedt aan het begin van de behandeling en niet terugkeert bij volgende injecties.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon bèta-producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens uit de literatuur, klinisch onderzoek en postmarketingervaring suggereren dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar die eenmaal per week AVONEX 30 microgram IM krijgen, overeenkomt met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheidsinformatie die verkregen is tijdens het gebruik van AVONEX als een actieve comparator in een 96 weken durend, open-label, gerandomiseerd onderzoek bij pediatrische patiënten met relapsing remitting multiple sclerose in de leeftijd van 10 tot 18 jaar (met slechts 10 % van de totale onderzoekspopulatie < 13 jaar) toont dat in de AVONEX-groep (n=72) de volgende vaak voorkomende ongewenste voorvallen bij volwassen patiënten, zeer vaak werden gemeld bij pediatrische patiënten: myalgie, pijn in extremiteit, vermoeidheid en artralgie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Bij toediening van een overdosis moet de patiënt echter ter observatie worden opgenomen en een adequate ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: interferonen, ATC-code: L03 AB07.

Interferonen vormen een groep natuurlijk voorkomende eiwitten die door eukaryotische cellen worden geproduceerd in reactie op virale infecties of andere biologische stimuli. Interferonen zijn cytokinen die antivirale, antiproliferatieve en immunomodulerende activiteiten teweegbrengen. Er worden drie hoofdvormen van interferonen onderscheiden: alfa, bèta en gamma. De interferonen alfa en bèta worden geclassificeerd als Type I interferonen, terwijl interferon gamma een Type II interferon is. Deze interferonen vertonen elkaar overlappende maar duidelijk van elkaar te onderscheiden biologische activiteiten. Ook kan er verschil bestaan in hun cellulaire syntheseplaatsen.

Interferon bèta wordt door verschillende celtypen geproduceerd, waaronder fibroblasten en macrofagen. Natuurlijk interferon bèta en AVONEX (interferon bèta-1a) zijn geglycosyleerd en hebben één enkele N-gebonden complexe koolwaterstofgroep. Het is bekend dat glycosylering van andere eiwitten hun stabiliteit, activiteit, biologische verdeling en halfwaardetijd in bloed beïnvloeden. De effecten van interferon bèta die van glycosylering afhankelijk zijn, zijn echter nog niet volledig gedefinieerd.

Werkingsmechanisme

AVONEX oefent zijn biologische werking uit door zich te binden aan specifieke receptoren op het oppervlak van menselijke cellen. Deze binding brengt een complexe cascade van intracellulaire processen op gang, die resulteren in de expressie van een groot aantal door interferon geïnduceerde genproducten en markers. Hiertoe behoren MHC-klasse I, Mx-eiwit, 2', 5'-oligoadenylaatsynthetase, β_2 -microglobuline en neopterine. Sommige van deze producten zijn aangetoond in het serum en celfracties van bloed dat afgenomen was van patiënten die met AVONEX behandeld werden. Na toediening van één enkele intramusculaire dosis AVONEX blijft de serumconcentratie van deze producten ten minste vier tot zeven dagen verhoogd.

Of het werkingsmechanisme van AVONEX bij MS langs dezelfde weg verloopt als de hierboven beschreven biologische effecten is niet bekend omdat de pathofysiologie van MS niet goed duidelijk is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van gevriesdroogde AVONEX bij de behandeling van MS werden aangetoond tijdens een placebo-gecontroleerd onderzoek onder 301 patiënten (AVONEX, n=158; placebo, n=143) met in exacerbaties verlopende vorm van MS. Deze vorm van MS wordt gekenmerkt door 2 of meer exacerbaties in de voorafgaande 3 jaar of ten minste 1 exacerbatie per jaar vóór deelname indien de ziekteduur korter was dan 3 jaar. Patiënten met een EDSS van 1 tot 3,5 werden geïnccludeerd in het onderzoek. Door de opzet van de studie werden de patiënten gedurende een variabele tijd gevolgd. Honderdvijftig met AVONEX behandelde patiënten zijn één jaar en 85 patiënten gedurende twee jaar onderzocht. In deze studie was het cumulatieve percentage patiënten met invaliditeitsprogressie (berekend volgens de Kaplan-Meier-methode) aan het einde van de twee jaar 35 % voor de met placebo behandelde patiënten en 22 % voor de met AVONEX behandelde patiënten. Invaliditeitsprogressie werd gemeten als een ten minste zes maanden aanhoudende toename van 1,0 punt op de Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ook werd aangetoond dat het jaarlijkse exacerbatiepercentage met eenderde daalde. Laatstgenoemde klinische effect werd waargenomen na behandeling van meer dan een jaar.

In een dubbelblinde gerandomiseerde dosisvergelijkingsstudie van 802 patiënten met de in exacerbaties verlopende vorm van MS (AVONEX 30 microgram n=402, AVONEX 60 microgram n=400) zijn geen statistisch significante verschillen of trends in klinische parameters en algemene MRI-parameters aangetoond tussen de 30 microgram en de 60 microgram AVONEX doseringen.

De effecten van AVONEX bij de behandeling van MS zijn ook aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde studie uitgevoerd met 383 patiënten (AVONEX n=193, placebo n=190) die een enkele episode van demyelinisatie, geassocieerd met ten minste twee bijpassende hersenlaesies op de MRI-scan hadden doorgemaakt. In de met AVONEX behandelde groep werd een reductie van het risico van een tweede exacerbatie waargenomen. Er werd ook een effect op MRI-parameters gezien. Het geschatte risico van een tweede exacerbatie was in de placebogroep 50 % in drie jaar en 39 % in twee jaar en in de AVONEX-groep 35 % (drie jaar) en 21 % (twee jaar). In een post-hoc-analyse hadden patiënten met ten minste één Gd-aankleurende laesie en negen T2-laesies op de MRI-scan bij baseline een tweajaars risico van 56 % in de placebogroep en 21 % in de AVONEX-groep, om een tweede exacerbatie door te maken. De invloed van vroege behandeling met AVONEX is echter zelfs in deze subgroep met een verhoogd risico onbekend, aangezien de studie voornamelijk was opgezet om de tijd tot een tweede exacerbatie en niet zozeer de evolutie van de ziekte op lange termijn te beoordelen. Er is echter vooral nog geen gedegen definitie van patiënten met een verhoogd risico, al

bestaat de conservatieve benadering om ten minste negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan en ten minste één nieuwe T2-laesie of één nieuwe Gd-aankleurende laesie op een volgende scan, die ten minste drie maanden na de eerste scan verricht is, te accepteren als indicatief voor een verhoogd risico. In ieder geval moet behandeling alleen worden overwogen voor patiënten die geclassificeerd zijn als hebbende een verhoogd risico.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens over de werkzaamheid/veiligheid van AVONEX 15 microgram IM eenmaal per week (n=8) in vergelijking met geen behandeling (n=8) met een follow-up van 4 jaar, lieten resultaten zien die overeenkomen met de resultaten die zijn waargenomen bij volwassenen, hoewel de EDSS-scores voor de behandelde groep toenamen gedurende de 4 jaar follow-up, wat wijst op ziekteprogressie. Er is geen directe vergelijking beschikbaar voor de op dit moment aanbevolen dosis voor volwassenen.

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie is onderzocht als een actieve comparator in 2 gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met relapsing remitting multiple sclerose (zie rubriek 4.2).

In een open-label, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle werden 150 deelnemers op willekeurige wijze 1:1 toegewezen aan behandeling met dimethylfumaraat, oraal toegediend in een dosis van 240 mg tweemaal daags, of aan behandeling met AVONEX, toegediend in een dosis van 30 µg eenmaal per week via intramusculaire (IM) injectie gedurende 96 weken.

In de ITT populatie resulteerde de behandeling met dimethylfumaraat in een groter aantal patiënten zonder nieuwe of nieuwe groter wordende hyperintense T2-laesies in week 96, relatief tot de baseline, in vergelijking met AVONEX [respectievelijk 12,8% versus 2,8%].

In een dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met actieve controle werden 215 deelnemers op willekeurige wijze toegewezen aan behandeling met oraal toegediend fingolimod (0,5 mg eenmaal daags of 0,25 mg eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≤ 40 kg) of aan behandeling met 30 µg AVONEX IM eenmaal per week gedurende maximaal 24 maanden.

Het primaire eindpunt, het aangepast jaarlijks exacerbatiepercentage (*adjusted annualized relapse rate*, ARR) in week 96, was significant lager bij patiënten die behandeld werden met fingolimod (0,122) in vergelijking met patiënten die AVONEX kregen (0,675), wat zich vertaalde in een relatieve vermindering van het ARR met 81,9% ($p < 0,001$).

Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel bij patiënten die AVONEX kregen in de twee klinische onderzoeken kwalitatief overeen met het veiligheidsprofiel dat eerder bij volwassen patiënten is waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van AVONEX is indirect onderzocht met een test waarmee de antivirale activiteit van interferon wordt gemeten. Deze test is van beperkte waarde omdat hij wel gevoelig is voor interferon maar specificiteit mist voor interferon bèta. Alternatieve testmethoden zijn onvoldoende gevoelig.

Na intramusculaire toediening van AVONEX wordt de piek van antivirale activiteit in het serum tussen vijf en 15 uur na toediening bereikt. Deze activiteit neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer tien uur. Na correctie voor de snelheid van opname op de plaats van de injectie is de berekende biologische beschikbaarheid ongeveer 40 %. De berekende biologische beschikbaarheid is zonder dergelijke correcties groter. Subcutane toediening kan intramusculaire toediening niet vervangen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese: er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de carcinogeniciteit van interferon bèta-1a bij mens of dier.

Chronische toxiciteit: in een 26 weken durende toxiciteitsstudie met herhaalde doses kregen resusapen eenmaal per week intramusculair interferon bèta-1a toegediend samen met een ander immunomodulerend middel, een anti-CD40-ligand monoklonaal antilichaam. Er werden geen immuunrespons tegen interferon bèta-1a en geen tekenen van toxiciteit aangetoond.

Lokale tolerantie: intramusculaire irritatie na herhaalde toediening op dezelfde injectieplaats is niet in dieren geëvalueerd.

Mutagenese: beperkte doch relevante mutageniciteitstesten zijn uitgevoerd met negatief resultaat.

Aantasting van de vruchtbaarheid: er zijn vruchtbaarheids- en ontwikkelingsstudies met een verwante vorm van interferon bèta-1a uitgevoerd bij resusapen. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen. Soortgelijke dosisgerelateerde effecten op de voortplanting zijn ook waargenomen met andere vormen van alfa- en bèta-interferonen. Er zijn geen teratogene effecten of effecten op foetale ontwikkeling waargenomen, maar de beschikbare informatie over de effecten van interferon bèta-1a in de peri- en postnatale periode is beperkt.

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat
IJsazijnzuur
Argininehydrochloride
Polysorbaat 20
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

De AVONEX PEN bevat een voorgevulde spuit met AVONEX en moet in de koelkast worden bewaard.

Wanneer een koelruimte niet beschikbaar is, kan de AVONEX PEN gedurende maximaal een week bij kamertemperatuur (tussen 15 °C en 30 °C) worden bewaard.

De AVONEX PEN moet in de binnenste doos worden bewaard ter bescherming tegen licht (zie rubriek 6.5).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een voorgevulde spuit met AVONEX bevindt zich binnen in een voor eenmalig gebruik bestemd, weggooibaar, met veer uitgerust pen-injectiehulpmiddel, de AVONEX PEN. De spuit in de pen is een 1 ml voorgevulde glazen (type I) spuit met een verzegeld kapje en een plunjerstop (broombutyl) die 0,5 ml oplossing bevat.

Verpakkingsgrootte: elke AVONEX PEN voor eenmalig gebruik wordt verpakt in een afzonderlijke doos, met een injectienaald en een pendop. AVONEX PEN wordt geleverd in verpakkingsgrootten van vier of twaalf.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik: De oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevindt zich in de AVONEX PEN.

Wanneer de AVONEX PEN uit de koelkast is gehaald, moet deze gedurende ongeveer 30 minuten opwarmen tot kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C).

Gebruik geen externe warmtebron, zoals heet water, om AVONEX 30 microgram oplossing voor injectie te verwarmen.

Elke voor eenmalig gebruik bestemde, weggooibare, voorgevulde pen bevat een enkelvoudige dosis AVONEX. De oplossing voor injectie kan worden bekeken via een ovaalvormig medicatieweergavevenster op de AVONEX PEN. Als de oplossing voor injectie deeltjes bevat of een andere kleur heeft dan helder kleurloos, mag de voorgevulde pen niet worden gebruikt. De injectienaald wordt erbij geleverd. De formulering bevat geen conserveringsmiddelen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 1997
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Biogen Inc., 5000 Davis Drive, PO 14627, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, VS

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

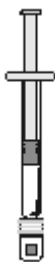
D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie.

Interferon bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Iedere voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat trihydraat, ijsazijnzuur, argininehydrochloride, polysorbaat 20, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Doos met vier voorgevulde spuiten met 0,5 ml oplossing.

Doos met twaalf voorgevulde spuiten met 0,5 ml oplossing.

Iedere spuit is verpakt in een verzegeld plastic bakje dat ook één injectienaald voor intramusculair gebruik bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Avonex kan maximaal één week bij kamertemperatuur worden bewaard (tussen 15 °C en 30 °C).

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (verzegeld plastic bakje) ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/033/003 verpakking met 4 voorgevulde spuiten
EU/1/97/033/004 verpakking met 12 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

avonex

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie

Interferon bèta-1a

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Netherlands B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Voor intramusculair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Bewaren in de koelkast.

Avonex kan maximaal één week bij kamertemperatuur worden bewaard (tussen 15 °C en 30 °C).

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (verzegeld plastic bakje) ter bescherming tegen licht.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie

Interferon bèta-1a

IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Zie bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen van 0,5 ml bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat trihydraat, ijsazijnzuur, argininehydrochloride, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

4 voorgevulde pennen. Elke enkelvoudige verpakking bevat 1 Avonex pen, een injectienaald en een pendop.

12 voorgevulde pennen. Elke enkelvoudige verpakking bevat 1 Avonex pen, een injectienaald en een pendop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

De Avonex pen kan gedurende maximaal een week bij kamertemperatuur (tussen 15 °C en 30 °C) worden bewaard.

Gevoeligheid voor licht. Avonex pen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/033/005 verpakking met 4 voorgevulde spuiten
EU/1/97/033/006 verpakking met 12 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

avonex pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Interferon bèta-1a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen van 0,5 ml bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat trihydraat, ijsazijnzuur, argininehydrochloride, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Onderdeel van een verpakking met meerdere stuks. Mag niet per stuk worden verkocht.

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Avonex pen, injectienaald en pendop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

De Avonex pen kan gedurende maximaal een week bij kamertemperatuur (tussen 15 °C en 30 °C) worden bewaard.

Gevoeligheid voor licht. Avonex pen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

avonex pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PEN-ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Interferon bèta-1a

IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Zie bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie (interferon bèta-1a) Vorgevulde spuit

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

Lees deze bijsluiter ook door als u al eerder Avonex heeft gebruikt, het kan zijn dat een deel van de informatie is veranderd.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

(Aanvullende informatie)

Deze bijsluiter wordt van tijd tot tijd aangepast.

Controleer na elk herhalingsrecept of de bijsluiter is bijgewerkt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AVONEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Hoe injecteert u AVONEX?

1. Wat is AVONEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AVONEX?

De werkzame stof in Avonex is een eiwit met de naam *interferon bèta-1a*. Interferonen zijn natuurlijke stoffen die in uw lichaam worden aangemaakt en die u tegen infecties en ziekten beschermen. Het eiwit in Avonex bestaat uit precies dezelfde bestanddelen als het interferon bèta dat in het menselijk lichaam wordt aangetroffen.

Waarvoor wordt AVONEX gebruikt?

Avonex wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose (MS). Door behandeling met Avonex kan worden voorkomen dat de ziekte erger wordt, hoewel MS er niet door zal genezen.

De MS-klachten verschillen per patiënt. Deze kunnen bestaan uit:

- Het gevoel hebben uw evenwicht te verliezen of u licht in het hoofd voelen, problemen met lopen, stijfheid en spierkrampen, vermoeidheid, een doof gevoel in het gezicht, de armen of de benen
- Acute of chronische pijn, blaas- en darmproblemen, seksuele problemen en problemen met het zien van dingen
- Problemen met denken en concentreren, depressie.

Bij MS komen van tijd tot tijd opflakkingen voor: dit wordt een schub of terugval genoemd.

(Aanvullende informatie)

Avonex werkt het beste wanneer u het op de volgende wijze gebruikt:

- op hetzelfde tijdstip
- eenmaal per week
- regelmatig

Stop niet met uw behandeling met Avonex zonder dat u dit met uw arts heeft overlegd.

Avonex kan bijdragen aan het verminderen van het aantal schubs (terugvallen) dat u heeft en kan de invaliderende effecten van MS vertragen. Uw arts adviseert u hoe lang u Avonex kunt gebruiken en wanneer u moet stoppen.

Hoe werkt AVONEX?

Multiple sclerose gaat gepaard met zenuwbeschadiging (hersenen of ruggenmerg). Bij MS valt het immuunsysteem van uw lichaam uw eigen myeline – de 'isolatie' die om de zenuwvezels zit – aan. Bij beschadiging van de myeline worden de boodschappen tussen de hersenen en andere delen van het lichaam onderbroken. Hierdoor worden de klachten van MS veroorzaakt. Het lijkt erop dat Avonex ervoor zorgt dat uw immuunsysteem uw myeline niet meer aanvalt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u **aan een zware depressie lijdt** of nadenkt over het plegen van zelfmoord.

Informeer direct een arts als een van deze situaties op u van toepassing is.

(Aanvullende informatie)

Avonex en allergische reacties. Omdat Avonex van een eiwit is gemaakt, is er een kleine kans op een allergische reactie.

Meer over depressie. Als u aan een zware depressie lijdt of nadenkt over het plegen van zelfmoord, mag u geen Avonex gebruiken.

Het kan zijn dat uw arts u toch Avonex voorschrijft terwijl u een depressie heeft, maar het is belangrijk dat u het aan uw arts laat weten als u een depressie heeft gehad of vergelijkbare problemen die uw stemming beïnvloeden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u nu aan een van de volgende aandoeningen lijdt of hier in het verleden aan heeft geleden:

- Een **depressie** of problemen die uw stemming beïnvloeden
- **Gedachten over het plegen van zelfmoord**

Als zich veranderingen in uw stemming voordoen, als u zelfmoordgedachten heeft, als u zich ongebruikelijk verdrietig, angstig of waardeloos voelt, meld dit dan onmiddellijk aan uw arts.

- **Epilepsie** of een andere aandoening met epileptische aanvallen die niet door medicatie onder controle zijn
- **Ernstige nier- of leverproblemen**

- **Een laag aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes**, waardoor een groter risico van infectie, bloeding of bloedarmoede kan ontstaan
- **Problemen met uw hart** die klachten kunnen veroorzaken als pijn op de borst (*angina pectoris*), vooral na inspanning, opgezette enkels, kortademigheid (*congestief hartfalen*) of een hartritmestoornis (*aritmie*)
- Irritatie op een injectieplaats, wat kan leiden tot beschadiging van de huid en ander weefsel (necrose op de injectieplaats). Wanneer u klaar bent om het geneesmiddel te injecteren, volg dan zorgvuldig de instructies in rubriek 7, *Hoe injecteert u AVONEX?*, aan het einde van deze bijsluiter. Zo kunt u de kans op reacties op de injectieplaats verkleinen.

Licht uw arts in als u een van deze aandoeningen heeft, of als ze erger worden terwijl u Avonex gebruikt.

Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Avonex gebeuren.

Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Als u Avonex gebruikt, vertel dit dan aan uw arts:

- **Wanneer u een bloedtest ondergaat.** Avonex kan de uitslagen beïnvloeden.

(Aanvullende informatie)

Soms moet u ander medisch personeel eraan herinneren dat u met Avonex wordt behandeld, bijvoorbeeld wanneer er aan u andere geneesmiddelen worden voorgeschreven, of als u een bloedonderzoek ondergaat. Avonex kan de werking van andere geneesmiddelen of de uitslag van een bloedonderzoek beïnvloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Avonex wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er slechts beperkte gegevens zijn over het gebruik van Avonex bij deze patiëntengroep. Avonex mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 10 jaar omdat nog niet is vastgesteld of het bij hen zou werken en of het veilig zou zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Avonex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken, met name geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van epilepsie of een depressie? **Vertel dat dan uw arts.** Avonex kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden of er zelf door worden beïnvloed. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten verwacht bij de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt. Avonex kan in de periode dat borstvoeding wordt gegeven worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuig als u zich duizelig voelt. Bij sommige mensen veroorzaakt Avonex duizeligheid. Als dit bij u gebeurt, of als u andere bijwerkingen krijgt die uw rijvaardigheid kunnen beïnvloeden, bestuur dan geen voertuig en gebruik geen machines.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van AVONEX

Dit geneesmiddel is in wezen 'natriumvrij'. Het bevat minder dan 23 mg (1 mmol) natrium in elke wekelijkse dosis.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De aanbevolen wekelijkse dosering

Eenmaal per week één injectie Avonex.

Probeer Avonex elke week op dezelfde dag op hetzelfde tijdstip te gebruiken.

Als u heeft besloten om een behandeling met Avonex te starten, dan kan uw arts u een Avostartclip titratiekit verschaffen. De Avostartclip kan aan de spuit worden bevestigd en maakt het mogelijk uw dosis Avonex geleidelijk te verhogen bij de start van uw behandeling. Dit is om griepachtige klachten te verminderen die sommige mensen ervaren bij de start van het gebruik van Avonex. Uw arts of uw verpleegkundige zal u helpen met het gebruik van de Avostartclip titratiekit.

(Aanvullende informatie)

Beginnen met Avonex

Als u voor het eerst Avonex gaat gebruiken, is het mogelijk dat uw arts u adviseert uw dosis geleidelijk te verhogen zodat u kunt wennen aan de effecten van Avonex voordat de dosis wordt verhoogd tot een volledige dosis. U kunt daarvoor een Avostartclip titratiekit krijgen. Avostartclips kunnen worden vastgemaakt aan de spuit en hiermee kan een verlaagde dosis Avonex worden geïnjecteerd bij de start van de behandeling. Elke Avostartclip kan slechts eenmalig worden gebruikt en dient samen met eventueel resterend Avonex te worden weggegooid. Raadpleeg uw arts voor meer informatie over het gebruik.

Uzelf injecteren

U kunt Avonex bij uzelf injecteren zonder de hulp van uw arts, als u is geleerd hoe u dit moet doen. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u de instructies voor het uzelf injecteren (zie rubriek 7, *Hoe injecteert u AVONEX?*).

Als het voor u moeilijk is om de spuit te hanteren, vraag het dan aan uw arts. Hij kan u daarbij helpen.

(Aanvullende informatie)

Aan het einde van deze bijsluiter vindt u **meer details over het injecteren van Avonex.**

Andere naald:

Uw verpakking Avonex bevat al een injectienaald. Het is mogelijk dat uw arts u afhankelijk van uw lichaamstype een kortere en dunnere naald heeft voorgeschreven. Bespreek met uw arts of dit op u van toepassing is.

Als u het gebruik van de spuit moeilijk vindt, vraag dan aan uw arts of u een spuihouder kunt gebruiken. Dit is een speciaal ontwikkelde houder die u helpt bij het injecteren van Avonex.

Hoelang wordt AVONEX gebruikt?

Uw arts vertelt u hoelang u Avonex moet blijven gebruiken. Het is belangrijk dat u Avonex regelmatig blijft gebruiken. U mag alleen veranderingen in de toediening aanbrengen wanneer uw arts dat zegt.

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd?

U mag per week maar één injectie Avonex krijgen. Als u in een periode van drie dagen meer dan één injectie Avonex heeft gekregen, **neem dan voor advies onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.**

Als u een injectie heeft overgeslagen

Als u uw wekelijkse dosis heeft overgeslagen, injecteer dan zo snel mogelijk een dosis. Wacht daarna een week voordat u weer Avonex gebruikt. Injecteer vervolgens elke week op deze nieuwe dag. Als u voorkeur heeft voor een bepaalde dag voor het injecteren van Avonex, bespreek dan met uw arts hoe u met de dosis om kunt gaan om weer uit te komen op de dag die uw voorkeur heeft.

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten injectie in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

(Aanvullende informatie)

Hoewel de lijst met mogelijke bijwerkingen verontrustend kan lijken, bestaat ook de kans dat u geen enkele bijwerking ervaart.

Ernstige bijwerkingen: zorg voor medische hulp

Ernstige allergische reacties

Als u een of meer van deze klachten opmerkt:

- Zwelling van uw gezicht, lippen of tong
- Moeilijkheden met ademen
- Huiduitslag.

Bel onmiddellijk een arts. Gebruik geen Avonex meer totdat u met een arts heeft gesproken.

Depressie

Als u klachten van een depressie opmerkt, zoals:

- U ongebruikelijk droevig, angstig of waardeloos voelen.

Bel dan onmiddellijk een arts.

Leverproblemen

Als u een of meer van deze klachten opmerkt:

- Geelverkleuring van uw huid of van het wit van uw ogen (*geelzucht*)
- Overal jeuk
- Misselijkheid of braken
- Snel blauwe plekken (onderhuidse bloedingen) krijgen.

Bel uw arts onmiddellijk op omdat dit tekenen kunnen zijn die mogelijk wijzen op een probleem met uw lever.

Tijdens klinisch onderzoek gemelde bijwerkingen

(Aanvullende informatie)

Tijdens klinisch onderzoek gemelde bijwerkingen. Dit zijn de bijwerkingen die door mensen zijn gemeld terwijl Avonex werd getest. De aantallen zijn gebaseerd op het aantal mensen dat aangaf dat ze deze bijwerkingen hadden. Het geeft u een indruk hoe waarschijnlijk het is dat u dezelfde bijwerkingen ervaart.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Griepachtige klachten – hoofdpijn, spierpijn, koude rillingen of koorts: zie *Griepachtige klachten*, hieronder
- Hoofdpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 personen)

- Verlies van eetlust
- Zich zwak en moe voelen
- Slaapproblemen
- Depressie
- Blozen
- Loopneus
- Diarree (*dunne ontlasting*)
- Misselijkheid of braken
- Een dof of tintelend gevoel van de huid
- Huiduitslag, kans op onderhuidse bloedingen
- Toegenomen transpiratie, nachtelijk transpireren
- Pijn in de spieren, gewrichten, armen, benen of nek
- Spierkrampen, stijfheid in de gewrichten en spieren
- Pijn, onderhuidse bloedingen en roodheid op de injectieplaats
- Veranderingen in bloeuitslagen. Klachten die u kunt opmerken, zijn vermoeidheid, herhaaldelijk infecties, onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen.

Soms voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 personen)

- Haaruitval
- Veranderingen in uw menstruatie
- Brandend gevoel op de injectieplaats.

Zelden voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 personen)

- Moeilijkheden met ademen
- Nierproblemen waaronder littekenvorming die uw nierfunctie zou kunnen verminderen
Als u een of meer van deze klachten krijgt:
 - Schuimende urine
 - Vermoeidheid
 - Zwelling, met name van enkels en oogleden, en gewichtsverlies.

Vertel dit uw arts, want het kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstorting, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn,

duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.

Wanneer één van de bijwerkingen u zorgen baart, praat hier dan met uw arts over.

Andere bijwerkingen

(Aanvullende informatie)

Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij mensen die Avonex gebruiken, maar we weten niet hoe groot de kans is dat deze bijwerkingen zich voordoen.

Als u duizelig bent, mag u niet gaan rijden.

- Een onderactieve of overactieve schildklier
- Nervositeit of angst, emotionele instabiliteit, irrationele gedachten of hallucinaties (dingen zien of horen die niet echt zijn), verwarring of zelfmoord
- Een doof gevoel, duizeligheid, stuiptrekkingen of epileptische aanvallen en migraine
- U bewust zijn van uw hartslag (*hartkloppingen*), een snelle of onregelmatige hartslag, of hartproblemen die de volgende klachten kunnen geven: minder in staat tot inspanning, niet plat in bed kunnen liggen, kortademigheid of gezwollen enkels
- Leverproblemen zoals hierboven beschreven
- Netelroos of blaarachtige huiduitslag, jeuk, verergering van psoriasis als u daar last van heeft
- Zwelling of bloeding op de injectieplaats, afsterven van weefsel (necrose) of pijn op de borst na een injectie
- Gewichtstoename of -verlies
- Veranderingen in testuitslagen, inclusief veranderingen in de leverfunctietests
- Pulmonale arteriële hypertensie: een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta-producten.

Wanneer één van de bijwerkingen u zorgen baart, praat hier dan met uw arts over.

Effecten van de injectie

- **Zich zwak voelen:** uw eerste injectie met Avonex wordt mogelijk door uw arts toegediend. Het kan zijn dat u zich hierdoor slap voelt. Het kan ook zijn dat u flauwvalt. Het is onwaarschijnlijk dat dit nogmaals gebeurt.
- **Vlak na een injectie kunnen uw spieren gespannen of erg zwak aanvoelen** – alsof u een terugval heeft. Dit komt slechts zelden voor. Het gebeurt alleen wanneer u injecteert en deze effecten gaan snel weer voorbij. Nadat u met Avonex bent begonnen, kan dit op elk moment optreden.
- **Als u na een injectie irritatie of huidproblemen opmerkt**, bespreek dit dan met uw arts.

Griepachtige klachten

(Aanvullende informatie)

Drie eenvoudige manieren om de invloed van griepachtige klachten te verminderen:

1. **Injecteer Avonex vlak voor u naar bed gaat.** Hierdoor kunt u door de bijwerkingen heen slapen.
2. **Neem een half uur voor uw Avonex-injectie paracetamol of ibuprofen in en blijf dit** gedurende maximaal een dag innemen. Bespreek met uw arts of apotheker welke dosis voor u geschikt is.
3. **Als u koorts heeft, drink dan ruim voldoende water** om uitdroging te voorkomen.

Sommige mensen merken dat ze na een Avonex-injectie het gevoel krijgen dat ze griep hebben.

De klachten hiervoor zijn:

- Hoofdpijn
- Spierpijn
- Rillingen of koorts.

Deze klachten worden echter niet door griep veroorzaakt

U kunt een ander niet besmetten. Ze treden vaker op na het eerste gebruik van Avonex. Uw arts kan u mogelijk een Avostartclip titratiekit verschaffen, wat het mogelijk maakt om de dosis geleidelijk te verhogen bij aanvang van de behandeling en zo griepachtige klachten te beperken.

Als u doorgaat met de injecties zullen de griepachtige klachten geleidelijk aan afnemen.

Kinderen (10 jaar en ouder) en jongeren tot 18 jaar

In klinisch onderzoek zijn sommige bijwerkingen vaker gemeld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen, bijvoorbeeld spierpijn, pijn in extremiteit, vermoeidheid en gewrichtspijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Om de traceerbaarheid van dit geneesmiddel te verbeteren, moet uw arts of apotheker de naam en het batchnummer van het product dat u heeft gekregen in uw medisch dossier noteren. U kunt deze gegevens ook noteren voor het geval iemand u in de toekomst naar deze informatie vraagt.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (verzegeld plastic bakje) ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Avonex kan ook maximaal gedurende één week bij kamertemperatuur worden bewaard (tussen 15 °C en 30 °C).

Gebruik Avonex NIET als u merkt dat:

- De voorgevulde spuit gebroken is.
- Het verzegelde plastic bakje beschadigd of geopend is.
- De oplossing verkleurd is of als u er deeltjes in kunt zien zweven.

- De verzegelde afsluitdop is beschadigd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is: interferon bèta-1a 30 microgram/0,5 ml

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumacetaat trihydraat, ijsazijnzuur, argininehydrochloride, polysorbaat 20 en water voor injectie.

Hoe ziet AVONEX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Avonex oplossing voor injectie wordt als gebruiksklare oplossing geleverd

Een doos Avonex bevat vier of twaalf gebruiksklare (voorgevulde) spuiten, elk gevuld met 0,5 ml heldere, kleurloze vloeistof. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. Elke spuit is verpakt in een verzegeld plastic bakje. Het bakje bevat ook een aparte naald waarmee de injectie kan worden toegediend.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is:

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

Avonex wordt vervaardigd door:

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

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

Neem voor een versie van deze bijsluiter met een groter lettertype contact op met de lokale vertegenwoordiger.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

България
ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen Denmark A/S

☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ

☎ +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

☎ +371 68 688 158

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..

☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal

Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau

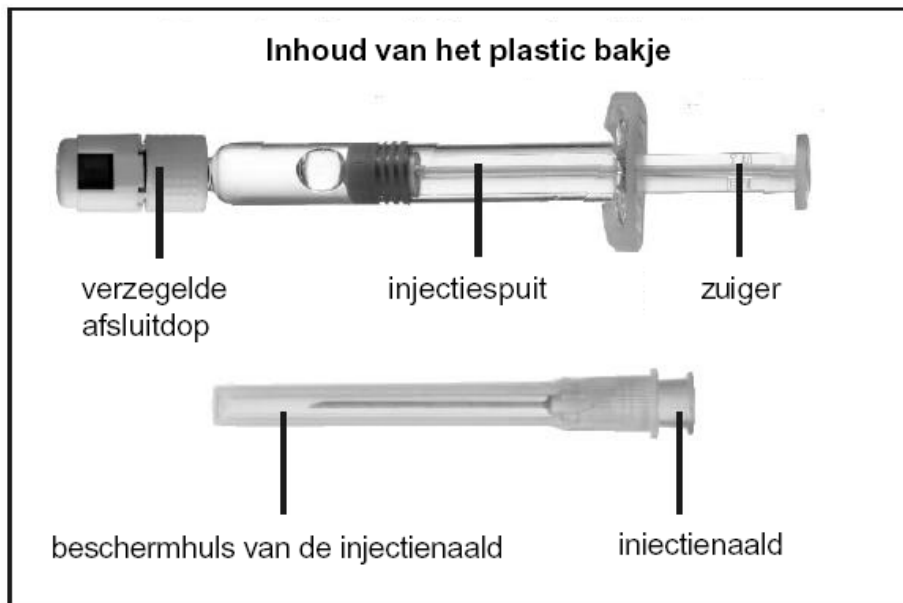
7. Hoe injecteert u AVONEX?

Als het goed is, heeft u instructie gekregen over het injecteren van Avonex.

Deze aanwijzingen zijn bedoeld als herinnering. Raadpleeg uw arts of apotheker wanneer u vragen heeft of ergens niet zeker van bent.

Plaats van injectie

- **Avonex wordt in een spier geïnjecteerd**, bijvoorbeeld in de spieren van het bovenbeen. Het injecteren van Avonex in de billen wordt niet aangeraden.
- **Gebruik elke week een andere injectieplaats.** Hierdoor wordt het risico op irritatie van uw huid en spier kleiner.
- **Kies voor de injectie geen** stuk van uw huid dat gekneusd, pijnlijk of geïnfecteerd is of waar een open wond zit.



A. Voorbereiding

1. Haal een verzegeld bakje uit de koelkast.

- Controleer de uiterste gebruiksdatum op de deksel van het bakje. Gebruik het bakje niet als de datum is verlopen.
- Trek het papieren deksel helemaal weg. Controleer of het blisterbakje een voorgevulde spuit en een injectienaald bevat (zie de afbeelding 'Inhoud van het plastic bakje').

2. Laat de spuit opwarmen

- Laat de spuit gedurende een half uur bij kamertemperatuur liggen. Dit zorgt ervoor dat de injectie comfortabeler is dan wanneer de oplossing rechtstreeks vanuit de koelkast wordt geïnjecteerd.

NB: Gebruik geen externe warmtebron zoals heet water om de spuit te verwarmen.

3. Was uw handen grondig met water en zeep en droog ze af.
4. Leg watjes met alcohol en pleisters klaar (niet bijgeleverd) als u deze nodig heeft.

Zoek een schoon, hard oppervlak waarop de spullen die u bij de injectie nodig heeft neer kunt leggen. Leg daar het bakje op.

B. De injectie voorbereiden

1



Controleer de vloeistof in de spuit

Deze moet helder en vrij van deeltjes zijn. Als de oplossing troebel is, of verkleurd, of als deze zwevende deeltjes bevat, gebruik de oplossing dan niet.

2



Verwijder de dop van de spuit

De spuit is voorzien van een verzegelde afsluitdop.

Let erop dat de dop intact is en niet is geopend.

Als het eruit ziet alsof hij is geopend, gebruik die spuit dan niet.

Houd de spuit zo vast dat de witte dop naar boven wijst.

Buig de dop in een rechte hoek totdat deze losschiet.

Raak hierbij het verbindingstuk niet aan.

Druk niet op de zuiger.

3



Plaats de naald

Open de naald zodat het verbindingstuk vrij komt. Laat de beschermhuls zitten.

Druk de naald op de spuit.

Draai de naald met de klok mee totdat deze op zijn plaats klikt.

NB: Controleer of de injectienaald stevig op de spuit is bevestigd. Anders kan deze gaan lekken.

Als aan u is verteld om geleidelijk uw dosis Avonex te verhogen, kan het zijn dat u de Avostartclip titratiekit moet gebruiken die uw arts u zal verschaffen. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

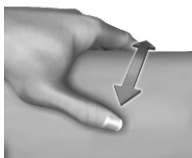
Trek nu de plastic beschermhuls van de naald eraf. Draai er niet aan.

NB: Als u de beschermhuls wilt verwijderen en u draait eraan, dan bestaat de kans dat u per ongeluk ook de naald verwijdert.



C. De injectie toedienen

1



Reinig de plaats van injectie en rek deze uit

Gebruik zonnodig een alcoholvatje om de huid op de door u gekozen injectieplaats te reinigen. Laat de huid opdrogen.

Houd met één hand de huid rond de injectieplaats strak.

Ontspan de spier.

2



Dien de injectie toe

Steek de injectienaald met een snelle beweging – zoals bij het gooien van een dartpijl – en in een rechte hoek ten opzichte van de huid (loodrecht) in de spier.

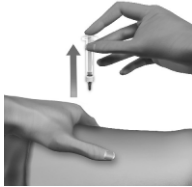
De naald moet er volledig in gaan.

Injecteer langzaam totdat de spuit leeg is.

Als u de spuit in combinatie met de Avostartclip gebruikt, krijgt u een verlaagde dosis Avonex.

De spuit zal niet leeg raken.

3



Trek de naald terug

Houd de huid strak gespannen of knijp in de huid rondom de injectieplaats en trek de naald eruit.

Als u alcoholvatjes gebruikt, druk er dan een op de injectieplaats.

Plak zo nodig een pleister op de injectieplaats.



Het afval op de juiste manier weggooien

Gooi na elke injectie de naald en de spuit in een speciaal afvalbakje (zoals een scherpafvalcontainer), en niet bij het normale afval.

Nadat u de Avostartclip heeft gebruikt, moeten de spuit (en de Avostartclip) worden weggegooid. Het niet-gebruikte deel van Avonex **mag niet** opnieuw worden gebruikt.

Tissues en gebruikte watjes of alcoholdoekjes mogen gewoon in de vuilnisbak.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (interferon bèta-1a) Voorgevulde pen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

Lees deze bijsluiter ook door als u al eerder Avonex heeft gebruikt, het kan zijn dat een deel van de informatie is veranderd.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

(Aanvullende informatie)

Deze bijsluiter wordt van tijd tot tijd aangepast.
Controleer na elk herhalingsrecept of de bijsluiter is bijgewerkt.

(Aanvullende informatie)

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AVONEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Hoe injecteert u met de AVONEX PEN?

1. Wat is AVONEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

(Aanvullende informatie)

Avonex werkt het beste wanneer u het op de volgende wijze gebruikt:

- op hetzelfde tijdstip
- eenmaal per week
- regelmatig

Stop niet met uw behandeling met Avonex zonder dat u dit met uw arts heeft overlegd.

Wat is AVONEX?

Avonex pen wordt gebruikt voor het injecteren van Avonex. De werkzame stof in Avonex is een eiwit met de naam *interferon bèta-1a*. Interferonen zijn natuurlijke stoffen die in uw lichaam worden

aangemaakt en die u tegen infecties en ziekten beschermen. Het eiwit in Avonex bestaat uit precies dezelfde bestanddelen als het interferon bèta dat in het menselijk lichaam wordt aangetroffen.

Waarvoor wordt AVONEX gebruikt?

Avonex wordt gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose (MS). Door behandeling met Avonex kan worden voorkomen dat de ziekte erger wordt, hoewel MS er niet door zal genezen.

De MS-klachten verschillen per patiënt. Deze kunnen bestaan uit:

- Het gevoel hebben uw evenwicht te verliezen of u licht in het hoofd voelen, problemen met lopen, stijfheid en spierkrampen, vermoeidheid, een doof gevoel in het gezicht, de armen of de benen
- Acute of chronische pijn, blaas- en darmproblemen, seksuele problemen en problemen met het zien van dingen
- Problemen met denken en concentreren, depressie.

Bij MS komen van tijd tot tijd opflakkingen voor: dit wordt een schub of terugval genoemd.

Avonex kan bijdragen aan het verminderen van het aantal schubs (terugvallen) dat u heeft en kan de invaliderende effecten van MS vertragen. Uw arts adviseert u hoe lang u Avonex kunt gebruiken en wanneer u moet stoppen.

Hoe werkt AVONEX?

Multiple sclerose gaat gepaard met zenuwbeschadiging (hersenen of ruggenmerg). Bij MS valt het immuunsysteem van uw lichaam uw eigen myeline – de 'isolatie' die om de zenuwvezels zit – aan. Bij beschadiging van de myeline worden de boodschappen tussen de hersenen en andere delen van het lichaam onderbroken. Hierdoor worden de klachten van MS veroorzaakt. Het lijkt erop dat Avonex ervoor zorgt dat uw immuunsysteem uw myeline niet meer aanvalt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

(Aanvullende informatie)

Avonex en allergische reacties. Omdat Avonex van een eiwit is gemaakt, is er een kleine kans op een allergische reactie.

Meer over depressie. Als u aan een zware depressie lijdt of nadenkt over het plegen van zelfmoord, mag u geen Avonex gebruiken.

Het kan zijn dat uw arts u toch Avonex voorschrijft terwijl u een depressie heeft, maar het is belangrijk dat u het aan uw arts laat weten als u een depressie heeft gehad of vergelijkbare problemen die uw stemming beïnvloeden.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- **Als u aan een zware depressie lijdt** of nadenkt over het plegen van zelfmoord.

Informeer direct een arts als een van deze situaties op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u nu aan een van de volgende aandoeningen lijdt of hier in het verleden aan heeft geleden:

- Een **depressie** of problemen die uw stemming beïnvloeden

- **Gedachten over het plegen van zelfmoord.**

Als zich veranderingen in uw stemming voordoen, als u zelfmoordgedachten heeft, als u zich ongebruikelijk verdrietig, angstig of waardeloos voelt, meld dit dan onmiddellijk aan uw arts.

- **Epilepsie** of een andere aandoening met epileptische aanvallen die niet door medicatie onder controle zijn
- **Ernstige nier- of leverproblemen**
- **Een laag aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes**, waardoor een groter risico van infectie, bloeding of bloedarmoede kan ontstaan
- **Problemen met uw hart** die klachten kunnen veroorzaken als pijn op de borst (*angina pectoris*), vooral na inspanning, opgezette enkels, kortademigheid (*congestief hartfalen*) of een hartritmestoornis (*aritmie*)
- Irritatie op een injectieplaats, wat kan leiden tot beschadiging van de huid en ander weefsel (necrose op de injectieplaats). Wanneer u klaar bent om het geneesmiddel te injecteren, volg dan zorgvuldig de instructies in rubriek 7, *Hoe injecteert u met de AVONEX PEN?*, aan het einde van deze bijsluiter. Zo kunt u de kans op reacties op de injectieplaats verkleinen.

Licht uw arts in als u een van deze aandoeningen heeft, of als ze erger worden terwijl u Avonex gebruikt.

Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten. Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Avonex gebeuren.

Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.

Als u Avonex gebruikt, vertel dit dan aan uw arts:

- **Wanneer u een bloedtest ondergaat.** Avonex kan de uitslagen beïnvloeden.

(Aanvullende informatie)

Soms moet u ander medisch personeel eraan herinneren dat u met Avonex wordt behandeld, bijvoorbeeld wanneer er aan u andere geneesmiddelen worden voorgeschreven, of als u een bloedonderzoek ondergaat. Avonex kan de werking van andere geneesmiddelen of de uitslag van een bloedonderzoek beïnvloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Avonex wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er slechts beperkte gegevens zijn over het gebruik van Avonex bij deze patiëntengroep. Avonex mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 10 jaar omdat nog niet is vastgesteld of het bij hen zou werken en of het veilig zou zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken, met name geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van epilepsie of een depressie? **Vertel dat dan uw arts.** Avonex kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden of er zelf door worden beïnvloed. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten verwacht bij de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt. Avonex kan in de periode dat borstvoeding wordt gegeven worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuig als u zich duizelig voelt. Bij sommige mensen veroorzaakt Avonex duizeligheid. Als dit bij u gebeurt, of als u andere bijwerkingen krijgt die uw rijvaardigheid kunnen beïnvloeden, bestuur dan geen voertuig en gebruik geen machines.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van AVONEX

Dit geneesmiddel is in wezen 'natriumvrij'. Het bevat minder dan 23 mg (1 mmol) natrium in elke wekelijkse dosis.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

(Aanvullende informatie)

U vindt meer informatie over hoe u moet injecteren met de Avonex pen op de achterkant van deze bijsluiter.

De aanbevolen wekelijkse dosering

Eenmaal per week een injectie met de Avonex pen.

Probeer Avonex elke week op dezelfde dag op hetzelfde tijdstip te gebruiken.

Uzelf injecteren

U kunt Avonex bij uzelf injecteren met de Avonex Pen zonder hulp van uw arts, als u is geleerd hoe u dit moet doen. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u de instructies voor het uzelf injecteren (zie rubriek 7, *Hoe injecteert u met de AVONEX PEN?*).

Als het voor u moeilijk is om de Avonex Pen te hanteren, vraag het dan uw arts. Hij kan u daarbij helpen.

Hoelang wordt AVONEX gebruikt?

Uw arts vertelt u hoelang u Avonex moet blijven gebruiken. Het is belangrijk dat u Avonex regelmatig blijft gebruiken. U mag alleen veranderingen in de toediening aanbrengen wanneer uw arts dat zegt.

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd?

U mag slechts eenmaal per week een injectie toedienen met de Avonex Pen. Als u in een periode van drie dagen meer dan één Avonex Pen heeft gebruikt, **moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of apotheker voor advies.**

Als u een injectie heeft overgeslagen

Als u uw wekelijkse dosis heeft overgeslagen, injecteer dan zo snel mogelijk een dosis. Wacht daarna een week voordat u weer een Avonex Pen gebruikt. Injecteer vervolgens elke week op deze nieuwe dag. Als u voorkeur heeft voor een bepaalde dag voor het injecteren van Avonex, bespreek dan met uw arts hoe u met de dosis om kunt gaan om weer uit te komen op de dag die uw voorkeur heeft.

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten injectie in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

(Aanvullende informatie)

Hoewel de lijst met mogelijke bijwerkingen verontrustend kan lijken, bestaat ook de kans dat u geen enkele bijwerking ervaart.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen: zorg voor medische hulp

Ernstige allergische reacties

Als u een of meer van deze klachten opmerkt:

- Zwelling van uw gezicht, lippen of tong
- Moeilijkheden met ademen
- Huiduitslag.

Bel onmiddellijk een arts. Gebruik geen Avonex meer totdat u met een arts heeft gesproken.

Depressie

Als u klachten van een depressie opmerkt, zoals:

- U ongebruikelijk droevig, angstig of waardeloos voelen.

Bel dan onmiddellijk een arts.

Leverproblemen

Als u een of meer van deze klachten opmerkt:

- Geelverkleuring van uw huid of van het wit van uw ogen (*geelzucht*)
- Overal jeuk
- Misselijkheid of braken
- Snel blauwe plekken (onderhuidse bloedingen) krijgen.

Bel uw arts onmiddellijk op omdat dit tekenen kunnen zijn die mogelijk wijzen op een probleem met uw lever.

Tijdens klinisch onderzoek gemelde bijwerkingen

(Aanvullende informatie)

Tijdens klinisch onderzoek gemelde bijwerkingen. Dit zijn de bijwerkingen die door mensen zijn gemeld terwijl Avonex werd getest. De aantallen zijn gebaseerd op het aantal mensen dat aangaf dat ze deze bijwerkingen hadden. Het geeft u een indruk hoe waarschijnlijk het is dat u dezelfde bijwerkingen ervaart.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Griepachtige klachten – hoofdpijn, spierpijn, koude rillingen of koorts: zie *Griepachtige klachten*
- Hoofdpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 personen)

- Verlies van eetlust
- Zich zwak en moe voelen
- Slaapproblemen
- Depressie

- Blozen
- Loopneus
- Diarree (*dunne ontlasting*)
- Misselijkheid of braken
- Een doof of tintelend gevoel van de huid
- Huiduitslag, kans op onderhuidse bloedingen
- Toegenomen transpiratie, nachtelijk transpireren
- Pijn in de spieren, gewrichten, armen, benen of nek
- Spierkrampen, stijfheid in de gewrichten en spieren
- Pijn, onderhuidse bloedingen en roodheid op de injectieplaats
- Veranderingen in bloedsuitslagen. Klachten die u kunt opmerken, zijn vermoeidheid, herhaaldelijk infecties, onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen.

Soms voorkomende bijwerkingen

(kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 personen)

- Haaruitval
- Veranderingen in uw menstruatie
- Brandend gevoel op de injectieplaats.

Zelden voorkomende bijwerkingen *(kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 personen)*

- Moeilijkheden met ademen
 - Nierproblemen waaronder littekenvorming die uw nierfunctie zou kunnen verminderen
- Als u een of meer van deze klachten krijgt:
- Schuimende urine
 - Vermoeidheid
 - Zwelling, met name van enkels en oogliden, en gewichtsverlies.

Vertel dit uw arts, want het kunnen verschijnselen zijn van een mogelijk nierprobleem.

- Bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeduitstortingen, bloeding, koorts, extreme zwakte, hoofdpijn, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren.

Wanneer één van de bijwerkingen u zorgen baart, praat hier dan met uw arts over.

Andere bijwerkingen

(Aanvullende informatie)

Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij mensen die Avonex gebruiken, maar we weten niet hoe groot de kans is dat deze bijwerkingen zich voordoen.

Als u duizelig bent, mag u niet gaan rijden.

- Een onderactieve of overactieve schildklier
- Nervositeit of angst, emotionele instabiliteit, irrationele gedachten of hallucinaties (dingen zien of horen die niet echt zijn), verwarring of zelfmoord
- Een doof gevoel, duizeligheid, stuip trekkingen of epileptische aanvallen en migraine
- U bewust zijn van uw hartslag (*hartkloppingen*), een snelle of onregelmatige hartslag, of hartproblemen die de volgende klachten kunnen geven: minder in staat tot inspanning, niet plat in bed kunnen liggen, kortademigheid of gezwollen enkels
- Leverproblemen zoals hierboven beschreven
- Netelroos of blaarachtige huiduitslag, jeuk, verergering van psoriasis als u daar last van heeft
- Zwelling of bloeding op de injectieplaats, afsterven van weefsel (necrose) of pijn op de borst na een injectie
- Gewichtstoename of -verlies
- Veranderingen in testuitslagen, inclusief veranderingen in de leverfunctietests

- Pulmonale arteriële hypertensie: een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta-producten.

Wanneer één van de bijwerkingen u zorgen baart, praat hier dan met uw arts over.

Effecten van de injectie

- **Zich zwak voelen:** uw eerste injectie met Avonex wordt mogelijk door uw arts toegediend. Het kan zijn dat u zich hierdoor slap voelt. Het kan ook zijn dat u flauwvalt. Het is onwaarschijnlijk dat dit nogmaals gebeurt.
- **Vlak na een injectie kunnen uw spieren gespannen of erg zwak aanvoelen** – alsof u een terugval heeft. Dit komt slechts zelden voor. Het gebeurt alleen wanneer u injecteert en deze effecten gaan snel weer voorbij. Nadat u met Avonex bent begonnen, kan dit op elk moment optreden.
- **Als u na een injectie irritatie of huidproblemen opmerkt**, bespreek dit dan met uw arts.

Griepachtige klachten

(Aanvullende informatie)

Drie eenvoudige manieren om de invloed van griepachtige klachten te verminderen:

- 1. Dien uw injectie met de Avonex Pen toe vlak voor u naar bed gaat.** Hierdoor kunt u door de bijwerkingen heen slapen.
- 2. Neem een half uur voor uw injectie met de Avonex Pen paracetamol of ibuprofen in en blijf dit** gedurende maximaal een dag lang innemen. Bespreek met uw arts of apotheker welke dosis voor u geschikt is.
- 3. Als u koorts heeft, drink dan ruim voldoende water** om uitdroging te voorkomen.

Sommige mensen merken dat ze na het gebruik van de Avonex Pen het gevoel krijgen dat ze griep hebben. De klachten hiervoor zijn:

- Hoofdpijn
- Spierpijn
- Rillingen of koorts.

Deze klachten worden echter niet door griep veroorzaakt

U kunt een ander niet besmetten. Ze treden vaker op na het eerste gebruik van Avonex. Als u doorgaat met de injecties zullen de griepachtige klachten geleidelijk aan afnemen.

Kinderen (10 jaar en ouder) en jongeren tot 18 jaar

In klinisch onderzoek zijn sommige bijwerkingen vaker gemeld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen, bijvoorbeeld spierpijn, pijn in extremiteit, vermoeidheid en gewrichtspijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Om de traceerbaarheid van dit geneesmiddel te verbeteren, moet uw arts of apotheker de naam en het batchnummer van het product dat u heeft gekregen in uw medisch dossier noteren. U kunt deze gegevens ook noteren voor het geval iemand u in de toekomst naar deze informatie vraagt.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.

Avonex Pen bevat een voorgevulde spuit met Avonex. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De Avonex Pen kan maximaal gedurende één week bij kamertemperatuur worden bewaard (tussen 15 °C en 30 °C).

Gebruik Avonex Pen niet als u merkt dat:

- De pen gebroken is.
- De oplossing verkleurd is of als u er deeltjes in kunt zien zweven.
- De verzegelde afsluitdop is beschadigd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is: interferon bèta-1a 30 microgram/0,5 ml

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumacetaat trihydraat, ijsazijnzuur, argininehydrochloride, polysorbaat 20 en water voor injectie.

Hoe ziet AVONEX PEN eruit en wat zit er in een verpakking?

Elke afzonderlijke verpakking bevat een Avonex Pen, een naald en een dop voor de pen. Avonex Pen bevat een voorgevulde spuit met Avonex en mag uitsluitend worden gebruikt na een adequate training. Avonex Pennen worden geleverd in verpakkingen van vier of twaalf voor een of drie maanden injecteren.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is:

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

Avonex wordt vervaardigd door:

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

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

Neem voor een versie van deze bijsluiter met een groter lettertype contact op met de lokale vertegenwoordiger.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
 ☎ +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
 ☎ +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
 ☎ +371 68 688 158

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
 ☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
 ☎ +46 8 594 113 60

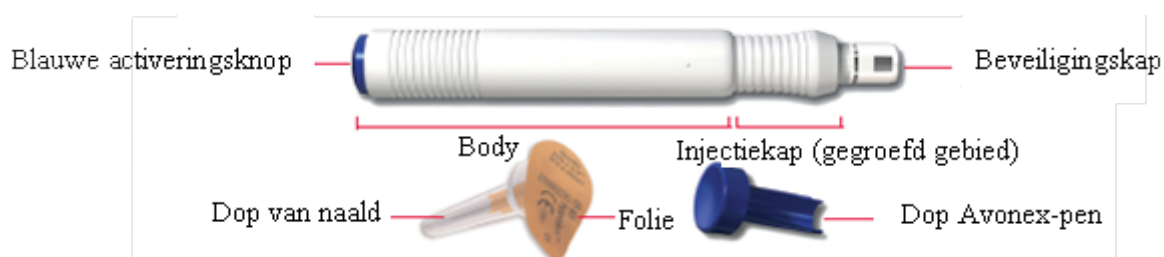
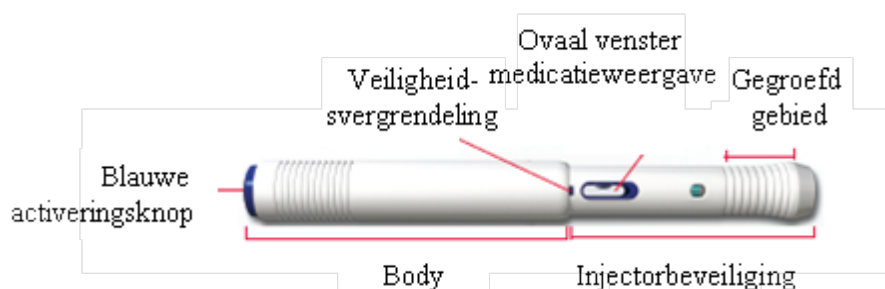
United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

7. Hoe injecteert u met de AVONEX PEN?**Avonex Pen (eenmalig gebruik)****Inhoud verpakking – Avonex Pen, naald en Avonex Pen-dop****Avonex Pen – vooraf klaargemaakt voor injectie**

Avonex Pen – na injectie (gereed voor weggooien)

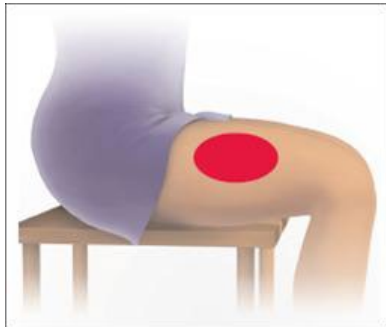


U moet een training hebben gehad over het gebruik van de Avonex Pen.

Deze aantekeningen zijn bedoeld als geheugensteun. Als u twijfelt over het gebruik van het geneesmiddel of een probleem ervaart, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waar moet u injecteren

Gebruik elke week een andere injectieplaats
De beste plek is de bovenste, buitenste dijbeenspier.
Wissel af tussen de linker- en rechterdij.
Noteer elke week op welke plek u heeft geïnjecteerd.



- **Avonex wordt in een spier geïnjecteerd**, de beste plek is de **bovenste, buitenste dijbeenspier**, zoals u kunt zien op de afbeelding hierboven. Injectie van Avonex in de billen wordt niet aangeraden.
- **Gebruik elke week een andere injectieplaats**. Hierdoor wordt het risico op irritatie van uw huid en spier kleiner.
- **Kies voor de injectie geen** stuk van uw huid dat gekneusd, pijnlijk of geïnfecteerd is of waar een open wond zit.

A. Voorbereiding

1. Neem een Avonex Pen uit de koelkast

Controleer of de verpakking een Avonex Pen, een naald en een dop voor de pen bevat.

De Avonex Pen niet schudden.

Controleer de vervaldatum op het label van de Avonex Pen.

Niet gebruiken als de vervaldatum verstreken is.

2. Laat de Avonex Pen opwarmen

Laat de pen gedurende een half uur liggen bij kamertemperatuur. Dit zorgt ervoor dat het injecteren minder onaangenaam is dan wanneer u dit doet wanneer het product net uit de koelkast is gehaald.

Tip: Gebruik geen externe warmtebron, zoals heet water, om de Avonex Pen op te warmen.

3. Was uw handen zorgvuldig met zeep, spoel ze af en maak ze droog.

4. Leg alcoholdoekjes en pleisters (niet bijgeleverd) klaar voor als u ze nodig heeft.

5. Zoek een schoon en stevig oppervlak waarop u de artikelen kunt klaarleggen die u voor de injectie nodig heeft.

B. Avonex Pen voorbereiden

1 Verwijder het verzegelde kapje



Controleer of het kapje nog heel en ongeopend is. Als het erop lijkt dat het geopend is geweest, mag u deze Avonex Pen niet gebruiken.

- Houd de Avonex Pen zo dat het kapje omhoog wijst.
- **Buig het kapje in een rechte hoek totdat het afbreekt.**
- **De blootgestelde glazen top niet aanraken.**

Tip: Leg de pen op de tafel neer, voordat u met stap 2 begint.

2 Monteer de naald



- Avonex Pen is uitsluitend bestemd voor gebruik met de bijgeleverde naald.
- **Open de folie** vanaf de basis van de naaldkop.
- Monteer de naald door deze op de glazen top van de pen te drukken. Houd de pen rechtop.
- **Verwijder de dop van de naald niet.**
- Draai de naald voorzichtig met de klok mee totdat deze stevig vastzit. Als u dit niet doet, kan de naald gaan lekken. Als de naald lekt, is het mogelijk dat u niet de volledige dosis krijgt.

Tip: De dop gaat automatisch van de naald af in onderstaande stap 3.



3 Injectiehuls uittrekken

- Houd de body van de pen stevig met één hand vast. Zorg ervoor dat u met de naalddop niet naar uzelf of iemand anders wijst.
- **Trek met uw andere hand in één snelle beweging de injectorbescherming (gegroeft gebied) omhoog over de naald**, totdat de naald volledig bedekt is.
- **De plastic dop van de naald “wipt” eraf.**

Tip: **Druk niet** op hetzelfde moment op de blauwe activeringsknop.



4 Controleer of de injectorbescherming op de juiste wijze is verlengd

- Controleer of de injectorbescherming volledig is uitgetrokken. Een klein rechthoekig gebied zal zichtbaar zijn naast het ovale weergavevenster. Dit is de veiligheidsvergrendeling.



5 Controleer de vloeistof

- Kijk door het ovale weergavevenster. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn.

Als de vloeistof troebel of gekleurd is of drijvende deeltjes bevat, mag u **deze pen niet gebruiken**.

Luchtbelletjes zijn normaal.

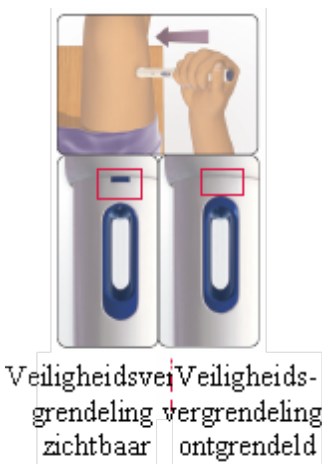
C. De Avonex Pen gebruiken



1 Injectieplaats schoonmaken

Als het nodig is, gebruikt u een alcoholdoekje om de huid schoon te maken op de injectieplaats die u heeft gekozen. Laat de huid opdrogen.

Tip: De beste plek is de bovenste, buitenste dijbeenspier.



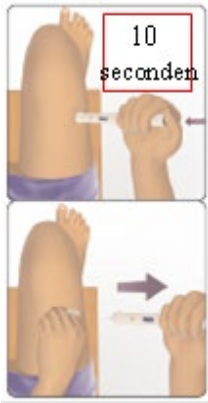
2 Plaats de Avonex Pen op de huid

- Houd de body van de pen met één hand in een rechte hoek ten opzichte van de injectieplaats. Zorg ervoor dat de vensters van de pen zichtbaar zijn.

Tip: Let erop dat u niet te vroeg op de blauwe activeringsknop drukt.

- Druk de body van de pen stevig naar beneden op de huid **zodat de veiligheidsvergrendeling loskomt**.
- Controleer of de veiligheidsvergrendeling is ontgrendeld. Het kleine rechthoekige venstergebied zal verdwijnen. Nu is de Avonex Pen gereed voor injectie.

Tip: Blijf de pen stevig op de huid houden.



3 Geef de injectie

- **Druk met uw duim op de blauwe activeringsknop om de injectie te starten.**

U zult een "klik" horen, die betekent dat het injecteren is begonnen. **Til de pen niet op van uw huid.**

- Blijf de pen op uw huid vastdrukken en **tel langzaam tot 10.**
- Na 10 seconden trekt u de pen recht omhoog om de naald uit de injectieplaats te halen.
- Pas gedurende een paar seconden druk toe op de injectieplaats. Als u bloedt op de injectieplaats, veegt u dit af.



4 Toediening injectie bevestigen

- **Controleer het ronde weergavevenster.** Het venster wordt nu **geel**, als de volledige dosis is toegediend.
- Gebruik de Avonex Pen niet opnieuw. Deze is uitsluitend voor **eenmalig gebruik**.

5 Weggoien

Plaats de dop van de pen op een vlak, stevig oppervlak
Tip: Houd de dop van de pen niet vast. U zou zich kunnen verwonden aan de naald.



- Steek de naald rechtstreeks in de dop van de pen.
- Druk **stevig** totdat u een "klik" hoort, zodat de naald verzegeld is. U moet mogelijk beide handen gebruiken. Wanneer de pen eenmaal verzegeld is, bestaat er geen risico op verwonding.
- Gooi afval op de juiste wijze weg. Uw arts, verpleegkundige of apotheker dient u de juiste instructies te geven over hoe u een gebruikte Avonex Pen moet weggooien, bijvoorbeeld in een veiligheidscontainer voor scherp afval. Volg altijd de lokale voorschriften.