

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,5 ml inneholder 30 mikrogram (6 mill. IE) interferon beta-1a.

Konsentrasjonen er 30 mikrogram per 0,5 ml.

I henhold til Verdens helseorganisasjons (WHO) "International Standard for Interferon", inneholder 30 mikrogram AVONEX 6 mill. IE antiviral aktivitet. Aktiviteten mot andre standarder er ikke kjent.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

AVONEX er indisert til voksne til behandling av

- Pasienter med diagnosen attakkpreget multipel sklerose (MS). I kliniske studier var dette karakterisert ved to eller flere akutte forverringer (attakk) i løpet av de tre siste årene uten påvist kontinuerlig progresjon mellom attackene. AVONEX forsinker progresjon av funksjonsnedsettelsen og reduserer hyppigheten av attackene.
- Pasienter som har hatt én episode av demyelinisering med en aktiv inflammatorisk prosess, hvis denne er alvorlig nok til å kreve behandling med kortikosteroider intravenøst, alternative diagnoser er utelukket og det anses at pasienten har høy risiko for å utvikle tydelig klinisk multipel sklerose (se pkt. 5.1).

Behandling med AVONEX bør avbrytes hos pasienter som utvikler progressiv MS.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege som har erfaring i behandling av sykdommen.

#### Dosering

*Voksne:* Den anbefalte dosen til behandling av attakkpreget MS er 30 mikrogram (0,5 ml oppløsning) administrert ved intramuskulær (i.m.) injeksjon én gang per uke (se pkt. 6.6). Det er ikke vist noen ytterligere klinisk effekt ved administrering av en høyere dose (60 mikrogram) én gang per uke.

*Titring:* For å bidra til å redusere insidensen og intensiteten av influensalignende symptomer hos pasienten (se pkt. 4.8), kan det gjøres en titring ved oppstart av behandlingen. Titring ved bruk av ferdigfylt sprøyte kan gjøres ved å starte behandlingen med økninger på ¼ dose per uke slik at full dose (30 mikrogram/uke) oppnås i den fjerde uken.

En alternativ titeringsplan kan gjennomføres ved å starte behandlingen med ca. ½ dose AVONEX én gang i uken før det økes til full dose. For å oppnå tilstrekkelig effekt, bør en dose på 30 mikrogram én gang i uken oppnås og opprettholdes etter den innledende titeringsperioden.

AVOSTARTCLIP titeringssett er laget kun for bruk sammen med den ferdigfylte sprøyten. Det kan brukes for å oppnå økninger på ¼ eller ½ dose. Hver AVOSTARTCLIP skal brukes én gang og deretter kastes sammen med restene av AVONEX i sprøyten.

Før injeksjon og i ytterligere 24 timer etter hver injeksjon anbefales det å gi et antipyretisk analgetikum for å dempe de influensalignende symptomene som er forbundet med administrering av AVONEX. Disse symptomene forekommer vanligvis i løpet av de første få månedene av behandlingen.

#### *Pediatrik populasjon:*

Sikkerhet og effekt av AVONEX hos barn og ungdom i alderen 10 til 18 år har ennå ikke blitt fullt ut fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Sikkerhet og effekt av AVONEX hos barn under 10 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

*Eldre:* I kliniske studier var det ikke tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre til å kunne avgjøre om de responderer annerledes enn yngre pasienter. Basert på clearancemekanismen til virkestoffet er det imidlertid ingen teoretiske årsaker til behov for dosejusteringer hos eldre.

#### Administrasjonsmåte

Det intramuskulære injeksjonsstedet bør endres hver uke (se pkt. 5.3).

Hvis det er egnet for pasienten, kan legen forskrive en 25 mm, 25 gauge kanyler til bruk ved intramuskulær injeksjon.

På det nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lenge behandlingen bør vare. En klinisk vurdering av pasientene bør gjøres etter to års behandling, og ytterligere langtidsbehandling bør avgjøres av den behandelende legen på individuelt grunnlag. Behandlingen bør avbrytes dersom pasienten utvikler kronisk progressiv MS.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Pasienter med tidligere overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med pågående alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

AVONEX bør gis med forsiktighet til pasienter med tidligere eller pågående depressive lidelser, spesielt de som tidligere har hatt selvmordstanker (se pkt. 4.3). Det er kjent at depresjon og selvmordstanker forekommer hyppigere hos MS-pasienter og i forbindelse med bruk av interferon. Pasienter bør rådes til øyeblikkelig å rapportere alle symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker til behandelende lege.

Pasienter som viser tegn på depresjon bør overvåkes nøye under behandlingen og gis adekvat behandling. Seponering av behandlingen med AVONEX bør vurderes (se også pkt. 4.3 og 4.8).

AVONEX bør gis med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt krampeanfall, og til pasienter som behandles med anti-epileptika, spesielt hvis epilepsien ikke er tilstrekkelig kontrollert med anti-epileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging bør vurderes ved bruk av AVONEX til pasienter med alvorlig nyre- og leversvikt og til pasienter med alvorlig beinmargssuppresjon.

**Trombotisk mikroangiopati (TMA):** Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies), og umiddelbar seponering av AVONEX anbefales.

**Nefrotisk syndrom:** Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med AVONEX bør vurderes.

Leverskade, inkludert forhøyede serumnivåer av leverenzymmer, hepatitt, autoimmun hepatitt og leversvikt er rapportert ved bruk av interferon beta etter markedsføring (se pkt. 4.8). I noen tilfeller har disse reaksjonene oppstått i nærvær av andre legemidler som er forbundet med leverskade. Eventuelle additive effekter ved bruk av flere legemidler eller andre levertoksiske midler (f.eks. alkohol) er ikke fastlagt. Pasienter bør overvåkes med hensyn til tegn på leverskade, og forsiktighet bør utvises når interferoner brukes samtidig med andre legemidler som er forbundet med leverskade.

Pasienter med hjertesykdom, slik som angina, kongestiv hjertesvikt eller arytmier, bør overvåkes nøye med tanke på forverring av den kliniske tilstanden under behandling med AVONEX. Influensalignende symptomer som er forbundet med AVONEX-behandling kan være belastende for pasienter med underliggende hjerteproblemer.

Unormale laboratorieverdier er forbundet med bruk av interferoner. I tillegg til laboratorieprøvene som vanligvis kreves ved kontroll av pasienter med MS, anbefales det derfor måling av totalt antall leukocytter med differensialtelling, blodplatetall og blodkjemi, inkludert leverfunksjonstester, under behandling med AVONEX. Pasienter med beinmargssuppresjon kan ha behov for ekstra overvåking mht. totalt antall blodceller, inkludert differensialtelling og blodplatetall.

Pasienter kan utvikle antistoffer mot AVONEX. Hos noen av disse pasientene kan antistoffene redusere aktiviteten av interferon beta-1a *in vitro* (nøytraliserende antistoffer). Nøytraliserende antistoffer er forbundet med en reduksjon av de biologiske effektene av AVONEX *in vivo* og kan eventuelt være forbundet med redusert klinisk effekt. Det er anslått at maksimal insidens for dannelsen av nøytraliserende antistoffer nås etter 12 måneders behandling. Data fra nye kliniske studier med pasienter som har vært behandlet med AVONEX i opptil tre år tyder på at ca. 5 % til 8 % utvikler nøytraliserende antistoffer.

Bruk av ulike metoder for å detektere serumantistoffer mot interferoner begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten for forskjellige legemidler.

Tilfeller av nekrose på injeksjonsstedet er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8).

For å minimere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet, skal pasienter rådes til å bruke aseptisk injeksjonsteknikk og endre injeksjonssted for hver dose.

Denne prosedyren for egenadministrering som gjøres av pasienten bør gjennomgås regelmessig, spesielt dersom det har forekommet reaksjoner på injeksjonsstedet. Dersom pasienten opplever sprekker i huden, som kan være ledsaget av hevelse eller væsning fra injeksjonsstedet, skal pasienten rådes til å snakke med legen. Om behandling bør seponeres som følge av nekrose på ett enkelt injeksjonssted avhenger av omfanget av nekrose. For pasienter som fortsetter med behandling med AVONEX etter at nekrose på injeksjonsstedet har oppstått, skal administrering av AVONEX i det berørte området unngås inntil det er fullstendig tilhelet. Dersom det oppstår flere lesjoner skal injeksjonsstedet endres eller behandlingen seponeres inntil det er tilhelet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker.

Interaksjonen mellom AVONEX og kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) har ikke vært systematisk undersøkt. Resultater fra kliniske studier tyder på at MS-pasienter kan få behandling med AVONEX og kortikosteroider eller ACTH ved angrep.

Det er rapportert at interferoner reduserer aktiviteten av hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos mennesker og dyr. Effekten av høye doser AVONEX på P450-avhengig metabolisme hos aper har vært evaluert, og det ble ikke sett endringer i leverens metaboliseringssevne. Forsiktighet bør utvises når AVONEX administreres i kombinasjon med legemidler som har et smalt terapeutisk område og som hovedsakelig er avhengig av clearance via leverens cytokrom P450-system, som f.eks. enkelte typer antiepileptika og antidepressiva.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra registre og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering for interferon beta før unnfangelse eller slik eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker fordi data ble innhentet da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet og behandlingen sannsynligvis ble avbrutt da graviditet ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra data som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Avonex under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

##### Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skilles ut i morsmelk hos mennesker er ubetydelig. Det forventes ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes.

Avonex kan brukes under amming.

## Fertilitet

Fertilitets- og utviklingsstudier i rhesus-aper har vært gjennomført med en beslektet form av interferon beta-1a. Ved svært høye doser ble det observert manglende eggøsning og abortfremkallende effekter hos forsøksdyrene (se pkt. 5.3).

Det finnes ingen informasjon om effekten av interferon beta-1a på fertilitet hos menn.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger relatert til sentralnervesystemet kan i mindre grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner hos mottakelige pasienter (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

De hyppigst forekommende bivirkningene forbundet med AVONEX-behandling er relatert til influensalignende symptomer. De hyppigst rapporterte influensalignende symptomene er myalgi, feber, frysninger, svetting, asteni, hodepine og kvalme. Ved titrering av AVONEX ved oppstart av behandlingen er det vist en reduksjon i intensitet og insidens av influensalignende symptomer. Influensalignende symptomer har en tendens til å være mest fremtredende i begynnelsen av behandlingen, og frekvensen avtar med vedvarende behandling.

Forbigående nevrologiske symptomer som kan ligne forverring av MS kan forekomme etter injeksjonene. Forbigående episoder av hypertoni og/eller alvorlig muskelsvekkelse som hindrer frivillige bevegelser kan forekomme når som helst under behandlingen. Disse episodene har begrenset varighet, er tidsmessig relatert til injeksjonene og kan oppstå igjen ved senere injeksjoner. I noen tilfeller er disse symptomene forbundet med influensalignende symptomer.

Bivirkningsfrekvensene er uttrykt som pasientår i henhold til følgende kategorier:

- Svært vanlige ( $\geq 1/10$  pasientår),
- Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$  pasientår),
- Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$  pasientår),
- Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$  pasientår),
- Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$  pasientår),
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Pasienttid er summen av de enkelte tidsperiodene som studiepasienten har vært eksponert for AVONEX før bivirkningen oppstår. 100 personår kan f.eks. observeres hos 100 pasienter som har fått behandling i ett år eller hos 200 pasienter som har fått behandling i et halvt år.

Bivirkninger som er sett i studier (kliniske studier og observasjonsstudier med en oppfølgingsperiode på to til seks år) og andre bivirkninger som er sett ved spontanrapportering under markedsføring, med ukjent frekvens, er angitt i tabellen nedenfor.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<p><b>Undersøkelser</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>mindre vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>redusert antall lymfocytter, redusert antall leukocytter, redusert antall nøytrofile, redusert hematokrit, økt kalium i blodet, økt blodurea-nitrogen</p> <p>redusert platetall</p> <p>vekttap, vektøkning, unormale leverfunksjonstester</p>
<p><b>Hjertesykdommer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>kardiomyopati, kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4), palpitasjoner, arytmie, takykardi</p>
<p><b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p> <p><i>sjeldne</i></p>	<p>pancytopeni, trombocytopeni</p> <p>trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom*</p>
<p><b>Nevrologiske sykdommer</b></p> <p><i>svært vanlige</i></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>hodepine<sup>2</sup></p> <p>muskelspastisitet, hypoestesi</p> <p>nevrologiske symptomer, synkope<sup>3</sup>, hypertoni, svimmelhet, parestesi, kramper, migrene</p>
<p><b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>sjeldne</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>rhinoré</p> <p>dyspné</p> <p>pulmonal arteriell hypertensjon<sup>†</sup></p>
<p><b>Gastrointestinale sykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p>	<p>oppkast, diaré, kvalme<sup>2</sup></p>

<p><b>Hud- og underhudssykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>mindre vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>utslett, økt svetting, kontusjon</p> <p>alopesi</p> <p>angionevrotisk ødem, pruritus, vesikuløst utslett, urtikaria, forverring av psoriasis</p>
<p><b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>muskelkrampe, nakkesmerter, myalgi<sup>2</sup>, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelstivhet, stivhet i muskler og skjelett</p> <p>systemisk lupus erythematosus, muskelsvekkelse, artritt</p>
<p><b>Sykdommer i nyre og urinveier</b></p> <p><i>sjeldne</i></p>	<p>nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4 “Advarsler og forsiktighetsregler”)</p>
<p><b>Endokrine sykdommer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>hypotyroidisme, hypertyroidisme</p>
<p><b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p>	<p>anoreksi</p>
<p><b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>abscess på injeksjonsstedet<sup>1</sup></p>
<p><b>Karsykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>flushing</p> <p>vasodilatasjon</p>



<p><b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b></p> <p><i>svært vanlige</i></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>mindre vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>influenzalignende symptomer, feber<sup>2</sup>, frysninger<sup>2</sup>, svetting<sup>2</sup></p> <p>smerte på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, asteni<sup>2</sup>, smerte, fatigue<sup>2</sup>, sykdomsfølelse, svetting om natten</p> <p>svie på injeksjonsstedet</p> <p>reaksjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet<sup>1</sup>, nekrose på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, brystsmerte</p>
<p><b>Forstyrrelser i immunsystemet</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk, hypersensitivitetsreaksjoner (angioødem, dyspné, urtikaria, utslett, kløende utslett)</p>
<p><b>Sykdommer i lever og galleveier</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>leversvikt (se pkt. 4.4), hepatitt, autoimmun hepatitt</p>
<p><b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b></p> <p><i>mindre vanlige</i></p>	<p>metroragi, menoragi</p>
<p><b>Psykiatriske lidelser</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>depresjon (se pkt. 4.4), søvnløshet</p> <p>selvmord, psykose, angst, forvirring, emosjonell labilitet</p>

\*Klasseeffekt for interferon beta-preparater (se pkt. 4.4).

† Klasseeffekt for interferonpreparater, se *Pulmonal arteriell hypertensjon* nedenfor.

<sup>1</sup>Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert smerte, inflammasjon og svært sjeldne tilfeller av abscess eller cellulitt som kan kreve kirurgisk inngrep, er rapportert.

<sup>2</sup>Frekvensen er høyere i begynnelsen av behandlingen.

<sup>3</sup>Synkope kan forekomme etter injeksjon av AVONEX. Dette er vanligvis en enkeltepisode som forekommer ved behandlingsstart og som ikke skjer igjen ved påfølgende injeksjoner.

#### *Pulmonal arteriell hypertensjon*

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

## Pediatrik populasjon

Begrensede data fra litteratur, kliniske studier og erfaring etter markedsføring tyder på at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom fra 10 opptil 18 år som får AVONEX 30 mikrogram intramuskulært én gang i uken er sammenfallende med den som er sett hos voksne.

Sikkerhetsinformasjon fra bruk av AVONEX som et aktivt sammenligningspreparat i en 96-ukers åpen, randomisert studie hos pediatrike pasienter med attakkpreget multipel sklerose i alderen 10 opptil 18 år (der bare 10 % av den totale studiepopulasjonen var < 13 år), viste at i AVONEX-gruppen (n=72) ble følgende bivirkninger som er vanlige hos voksne, rapportert som svært vanlige i den pediatrike populasjonen: myalgi, smerter i ekstremiteter, fatigue og artralgi.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. I tilfelle overdosering skal pasienten imidlertid legges inn på sykehus til observasjon og gis egnet understøttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Interferoner, ATC-kode: L03A B07.

Interferoner er en familie av naturlig forekommende proteiner som produseres av eukaryote celler som en reaksjon på virusinfeksjoner og andre biologiske agens. Interferoner er cytokiner som medierer antivirale, antiproliferative og immunmodulerende effekter. Tre hovedformer av interferoner er identifisert: alfa, beta og gamma. Interferon alfa og beta er klassifisert som Type I-interferoner, mens interferon gamma er et Type II-interferon. Disse interferonene har overlappende, men klart forskjellig biologisk aktivitet. De kan også være forskjellige med hensyn på cellulært syntesested.

Interferon beta produseres av ulike celletyper, inkludert fibroblaster og makrofager. Naturlig interferon beta og AVONEX (interferon beta-1a) er glykolyisert og har en enkel N-bundet, kompleks karbohydratdel. Det er kjent at glykosylering av andre proteiner påvirker deres stabilitet, aktivitet, biodistribusjon og halveringstid i blodet. Effektene av interferon beta som er avhengig av glykosylering, er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

## Virkningsmekanisme

AVONEX virker ved å binde seg til spesifikke reseptorer på overflaten til humane celler. Denne bindingen setter i gang en sammensatt kaskade av intracellulære reaksjoner som fører til uttrykk av tallrike interferon-induserte genprodukter og markører. Disse omfatter MHC klasse I, Mx-protein, 2' / 5'-oligoadenylat-syntetase,  $\beta_2$ -mikroglobulin og neopterin. Noen av disse produktene er målt i serum og cellulære fraksjoner av blod tatt av pasienter som er behandlet med AVONEX. Etter en enkel intramuskulær dose av AVONEX vil serumnivået av disse produktene være forhøyet i minst fire dager og opptil én uke.

Fordi patofysiologien ved MS ikke er fullstendig klarlagt, er det ikke kjent hvorvidt virkningsmekanismen til AVONEX ved MS er mediert på samme måte som de biologiske effektene som er beskrevet ovenfor.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av frysetørret AVONEX i behandling av MS ble vist i en placebokontrollert studie med 301 pasienter (AVONEX n=158, placebo n=143) med attackpreget MS karakterisert ved minst to attack i løpet av de tre siste årene eller minst ett attack per år før oppstart når sykdommen har vart i mindre enn tre år. Pasienter med EDSS på 1,0-3,5 ved oppstart ble inkludert i den kliniske studien. På grunn av studiens design, varierte tiden pasientene ble fulgt. 150 pasienter som ble behandlet med AVONEX fullførte ett år i studien, og 85 fullførte to år. Den kumulative prosentandelen av pasientene som utviklet forverring av funksjonsevnen (Kaplan-Meier overlevelsesanalyser) etter to år i studien, var 35 % for pasientene som fikk placebo og 22 % for pasientene som ble behandlet med AVONEX. Forverring av funksjonsevne ble målt som en økning i EDSS (Expanded Disability Status Scale) på 1,0 poeng, med en varighet på minst seks måneder. Det ble også vist en tredjedels reduksjon i årlig anfallsfrekvens. Den sistnevnte kliniske effekten ble observert etter mer enn ett års behandling.

I en dobbeltblindet, randomisert dosesammenlignende studie med 802 pasienter med attackpreget MS (AVONEX 30 mikrogram n=402, AVONEX 60 mikrogram n=400) ble det ikke vist noen statistisk signifikante forskjeller eller tendenser mellom AVONEX-doser på 30 mikrogram og 60 mikrogram med hensyn på kliniske og generelle MRI-parametre.

Effektene av AVONEX i behandling av MS er også vist i en randomisert, dobbeltblindet studie med 383 pasienter (AVONEX n=193, placebo n=190) som hadde hatt én episode med demyelinisering forbundet med minst to kompatible lesjoner i hjernen, vist ved MRI. Risikoen for at en ny episode skulle oppstå ble redusert i gruppen som fikk behandling med AVONEX. Det ble også sett en effekt på MRI-parametre. Beregnet risiko for en ny episode var 50 % over en treårsperiode og 39 % over en toårsperiode i placebogruppen og 35 % (tre år) og 21 % (to år) i AVONEX-gruppen. I en post-hoc-analyse ble det vist at de pasientene som hadde minst én Gd-oppladende lesjon og ni T2-lesjoner, vist ved MRI ved baseline, hadde en risiko på 56 % (placebogruppen) og 21 % (AVONEX-gruppen) for å få en ny episode i løpet av to år. Effekten av tidlig behandling med AVONEX er imidlertid ukjent også i denne undergruppen av høyrisikopasienter, fordi studien hovedsakelig var lagt opp for å vurdere tid til ny episode fremfor vurdering av den langvarige utviklingen av sykdommen. Videre finnes det per i dag ingen etablert definisjon på en høyrisikopasient, selv om en mer konservativ tilnærming aksepterer minst ni T2 hyperintense lesjoner ved første undersøkelse og minst én ny T2- eller én ny Gd-oppladende lesjon ved en oppfølgingsundersøkelse foretatt minst tre måneder etter den første. I alle tilfeller skal behandling overveies kun til pasienter med høy risiko.

### Pediatrik populasjon

Begrensede data vedrørende effekt/sikkerhet for AVONEX 15 mikrogram intramuskulært én gang i uken (n=8) sammenlignet med ingen behandling (n=8) med oppfølging i 4 år, ga resultater i overensstemmelse med de som er sett hos voksne, selv om EDSS-verdien økte i løpet av den 4-årige oppfølgingen i gruppen som fikk behandling, noe som tyder på sykdomsprogresjon. Det finnes ingen direkte sammenligning med gjeldende anbefalte dose til voksne.

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske ble undersøkt som et aktivt sammenligningspreparat i to kontrollerte kliniske studier med pediatriske pasienter i alderen 10 opptil 18 år med attackpreget multipel sklerose (se pkt. 4.2).

I en åpen, randomisert studie med aktiv kontroll ble 150 deltakere randomisert i forholdet 1:1 til behandling med dimetylfumarat, administrert oralt med en dose på 240 mg to ganger daglig, eller AVONEX, administrert med en dose på 30 mikrogram én gang i uken ved intramuskulær (i.m.) injeksjon, i 96 uker.

I ITT-populasjonen resulterte behandling med dimetylfumarat i en høyere andel av pasienter uten nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner ved uke 96 i forhold til baseline, sammenlignet med AVONEX (henholdsvis 12,8 % og 2,8 %).

I en dobbeltblindet, dobbel-dummy-studie med aktiv kontroll ble 215 deltakere randomisert til å få enten fingolimod oralt (0,5 mg én gang daglig eller 0,25 mg én gang daglig til pasienter som veide  $\leq 40$  kg) eller AVONEX 30 mikrogram intramuskulært én gang i uken i opptil 24 måneder.

Det primære endepunktet, justert årlig anfallsfrekvens i uke 96, var signifikant lavere hos pasienter behandlet med fingolimod (0,122) enn hos pasienter som fikk AVONEX (0,675), noe som tilsvarer 81,9 % relativ reduksjon i årlig anfallsfrekvens ( $p < 0,001$ ).

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk AVONEX i de to kliniske studiene kvalitativt sammenfallende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Den farmakokinetiske profilen til AVONEX har vært undersøkt indirekte med en metode som måler interferoners antivirale aktivitet. Denne metoden er begrenset fordi den er sensitiv for interferon, men mangler spesifisitet for interferon beta. Alternative metoder er ikke tilstrekkelig sensitive.

Etter intramuskulær administrering av AVONEX oppnås maksimal antiviral aktivitet i serum etter 5–15 timer, og den avtar med en halveringstid på ca. 10 timer. Etter justering for absorpsjonshastigheten fra injeksjonsstedet er den beregnede biotilgjengeligheten ca. 40 %. Den beregnede biotilgjengeligheten er høyere uten denne justeringen. Subkutan administrering kan ikke erstatte intramuskulær administrering.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Karsinogenitet: Det finnes ingen data vedrørende karsinogenitet av interferon beta-1a hos dyr eller mennesker.

Kronisk toksisitet: I en 26-ukers toksisitetsstudie i rhesus-aper med gjentatt intramuskulær administrering én gang i uken, gitt i kombinasjon med et annet immunmodulerende middel, et anti-CD40-ligand monoklonalt antistoff, ble det ikke vist noen immunrespons mot interferon beta-1a eller noen tegn til toksisitet.

Lokal toleranse: Intramuskulær irritasjon etter gjentatt administrering på samme injeksjonssted er ikke undersøkt hos dyr.

Mutagenitet: Begrensede, men relevante mutagenitetstester har vært utført. Resultatene var negative.

Redusert fertilitet: Fertilitets- og utviklingsstudier i rhesus-aper har vært gjennomført med en beslektet form av interferon beta-1a. Ved svært høye doser ble det observert manglende egglosning og abortfremkallende effekter hos forsøksdyrene. Lignende doserelaterte effekter på reproduksjonen er observert med andre former av alfa- og beta-interferoner. Det er ikke observert teratogene effekter eller effekter på fosterutviklingen, men tilgjengelig informasjon om effekten av interferon beta-1a i den peri- og postnatale perioden er begrenset.

Det finnes ingen informasjon om effekten av interferon beta-1a på fertilitet hos menn.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumacetattrihydrat

Eddiksyre, konsentrert  
Argininhydroklorid  
Polysorbat 20  
Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

SKAL IKKE FRYSES.

AVONEX kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C–30 °C) i opptil én uke.

Oppbevares i originalpakningen (forseglet plastbrett) for å beskytte mot lys (se pkt. 6.5).

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

1 ml ferdigfylt sprøyte av glass (Type I) med hette (av en type som viser om den er uåpnet) og stempelpakning (brombutyl) som inneholder 0,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse: eske med fire eller tolv ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml. Hver sprøyte er pakket i et forseglet plastbrett som også inneholder én injeksjonskanylen til intramuskulær bruk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

AVONEX leveres som en bruksferdig injeksjonsvæske i en ferdigfylt sprøyte.

Så snart AVONEX i ferdigfylt sprøyte er tatt ut av kjøleskapet bør den varmes opp til romtemperatur (15 °C–30 °C) i ca. 30 minutter.

Ikke bruk eksterne varmekilder som f.eks. varmt vann til å varme opp AVONEX 30 mikrogram injeksjonsvæske.

Dersom injeksjonsvæsken inneholder partikler eller ikke er helt fargeløs, må den ikke brukes. Injeksjonskanylen som skal benyttes til intramuskulær injeksjon er vedlagt. Oppløsningen inneholder ikke konserveringsmidler. Hver ferdigfylte sprøyte med AVONEX inneholder kun én enkelt dose. Restinnholdet i ferdigfylte sprøyter skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/97/033/003

EU/1/97/033/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 13. mars 2007

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml injeksjonsvæske inneholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon beta-1a.

Konsentrasjonen er 30 mikrogram per 0,5 ml.

I henhold til Verdens helseorganisasjons (WHOs) "International Standard for Interferon", inneholder 30 mikrogram AVONEX 6 mill. IE antiviral aktivitet. Aktiviteten mot andre standarder er ikke kjent.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar og fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

AVONEX er indisert til voksne til behandling av

- Pasienter med diagnosen atakkpreget multipel sklerose (MS). I kliniske studier var dette karakterisert ved to eller flere akutte forverringer (attakk) i løpet av de tre siste årene uten påvist kontinuerlig progresjon mellom attackene. AVONEX forsinker progresjon av funksjonsnedsettelsen og reduserer hyppigheten av attackene.
- Pasienter som har hatt én episode av demyelinisering med en aktiv inflammatorisk prosess, hvis denne er alvorlig nok til å kreve behandling med kortikosteroider intravenøst, alternative diagnoser er utelukket og det anses at pasienten har høy risiko for å utvikle tydelig klinisk multipel sklerose (se pkt. 5.1).

Behandling med AVONEX bør avbrytes hos pasienter som utvikler progressiv MS.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege som har erfaring i behandling av sykdommen.

#### Dosering

*Voksne:* Den anbefalte dosen til behandling av atakkpreget MS er 30 mikrogram (0,5 ml oppløsning) administrert ved intramuskulær (i.m.) injeksjon én gang per uke (se pkt. 6.6). Det er ikke vist noen ytterligere klinisk effekt ved administrering av en høyere dose (60 mikrogram) én gang per uke.

*Titring:* For å bidra til å redusere insidensen og intensiteten av influensalignende symptomer hos pasienten (se pkt. 4.8), kan det gjøres en titring ved oppstart av behandlingen. Titring ved bruk av

ferdigfylt sprøyte kan gjøres ved å starte behandlingen med økninger på ¼ dose per uke slik at full dose (30 mikrogram/uke) oppnås i den fjerde uken.

En alternativ titreringsplan kan gjennomføres ved å starte behandlingen med ca. ½ dose AVONEX én gang i uken før det økes til full dose. For å oppnå tilstrekkelig effekt, bør en dose på 30 mikrogram én gang i uken oppnås og opprettholdes etter den innledende titreringsperioden. Så snart full dose er oppnådd kan pasienten begynne å bruke en AVONEX penn.

Før injeksjon og i ytterligere 24 timer etter hver injeksjon anbefales det å gi et antipyretisk analgetikum for å dempe de influensalignende symptomene som er forbundet med administrering av AVONEX. Disse symptomene forekommer vanligvis i løpet av de første få månedene av behandlingen.

#### *Pediatrik populasjon:*

Sikkerhet og effekt av AVONEX hos barn og ungdom i alderen 10 til 18 år har ennå ikke blitt fullt ut fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Sikkerhet og effekt av AVONEX hos barn under 10 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

*Eldre:* I kliniske studier var det ikke tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre til å kunne avgjøre om de responderer annerledes enn yngre pasienter. Basert på clearancemekanismen til virkestoffet er det imidlertid ingen teoretiske årsaker til behov for dosejusteringer hos eldre.

#### Administrasjonsmåte

På det nåværende tidspunkt er det ikke kjent hvor lenge behandlingen bør vare. En klinisk vurdering av pasientene bør gjøres etter to års behandling, og ytterligere langtidsbehandling bør avgjøres av den behandelende legen på individuelt grunnlag. Behandlingen bør avbrytes dersom pasienten utvikler kronisk progressiv MS.

AVONEX penn er en ferdigfylt penn som er beregnet til engangsbruk, og som kun skal brukes etter tilstrekkelig opplæring.

Anbefalt intramuskulært injeksjonssted ved bruk av AVONEX penn er øverste del av muskelen på yttersiden av låret. Injeksjonsstedet bør endres hver uke.

Bruksanvisningen i pakningsvedlegget bør følges ved administrering av AVONEX ved hjelp av en AVONEX penn.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Pasienter med tidligere overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med pågående alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

AVONEX bør gis med forsiktighet til pasienter med tidligere eller pågående depressive lidelser, spesielt de som tidligere har hatt selvmordstanker (se pkt. 4.3). Det er kjent at depresjon og selvmordstanker forekommer hyppigere hos MS-pasienter og i forbindelse med bruk av interferon.



Pasienter bør rådes til øyeblikkelig å rapportere alle symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker til behandlende lege.

Pasienter som viser tegn på depresjon bør overvåkes nøye under behandlingen og gis adekvat behandling. Seponering av behandlingen med AVONEX bør vurderes (se også pkt. 4.3 og 4.8).

AVONEX bør gis med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt krampeanfallet, og til pasienter som behandles med anti-epileptika, spesielt hvis epilepsien ikke er tilstrekkelig kontrollert med anti-epileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging bør vurderes ved bruk av AVONEX til pasienter med alvorlig nyre- og leversvikt og til pasienter med alvorlig beinmargssuppresjon.

**Trombotisk mikroangiopati (TMA):** Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplattetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplattentall, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies), og umiddelbar seponering av AVONEX anbefales.

**Nefrotisk syndrom:** Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med AVONEX bør vurderes.

Leverskade, inkludert forhøyede serumnivåer av leverenzymene, hepatitt, autoimmun hepatitt og leversvikt er rapportert ved bruk av interferon beta etter markedsføring (se pkt. 4.8). I noen tilfeller har disse reaksjonene oppstått i nærvær av andre legemidler som er forbundet med leverskade. Eventuelle additive effekter ved bruk av flere legemidler eller andre levertoksiske midler (f.eks. alkohol) er ikke fastlagt. Pasienter bør overvåkes med hensyn til tegn på leverskade, og forsiktighet bør utvises når interferoner brukes samtidig med andre legemidler som er forbundet med leverskade.

Pasienter med hjertesykdom, slik som angina, kongestiv hjertesvikt eller arytmi, bør overvåkes nøye med tanke på forverring av den kliniske tilstanden under behandling med AVONEX. Influensalignende symptomer som er forbundet med AVONEX-behandling kan være belastende for pasienter med underliggende hjerteproblemer.

Unormale laboratorieverdier er forbundet med bruk av interferoner. I tillegg til laboratorieprøvene som vanligvis kreves ved kontroll av pasienter med MS, anbefales det derfor måling av totalt antall leukocytter med differensialtelling, blodplattetall og blodkjemi, inkludert leverfunksjonstester, under behandling med AVONEX. Pasienter med beinmargssuppresjon kan ha behov for ekstra overvåking mht. totalt antall blodceller, inkludert differensialtelling og blodplattetall.

Pasienter kan utvikle antistoffer mot AVONEX. Hos noen av disse pasientene kan antistoffene redusere aktiviteten av interferon beta-1a *in vitro* (nøytraliserende antistoffer). Nøytraliserende antistoffer er forbundet med en reduksjon av de biologiske effektene av AVONEX *in vivo* og kan eventuelt være forbundet med redusert klinisk effekt. Det er anslått at maksimal insidens for dannelsen

av nøytraliserende antistoffer nås etter 12 måneders behandling. Data fra nye kliniske studier med pasienter som har vært behandlet med AVONEX i opptil tre år tyder på at ca. 5 % til 8 % utvikler nøytraliserende antistoffer.

Bruk av ulike metoder for å detektere serumantistoffer mot interferoner begrenser muligheten for å sammenligne antigenisiteten for forskjellige legemidler.

Tilfeller av nekrose på injeksjonsstedet er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8).

For å minimere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet, skal pasienter rådes til å bruke aseptisk injeksjonsteknikk og endre injeksjonssted for hver dose.

Denne prosedyren for egenadministrering som gjøres av pasienten bør gjennomgås regelmessig, spesielt dersom det har forekommet reaksjoner på injeksjonsstedet. Dersom pasienten opplever sprekker i huden, som kan være ledsaget av hevelse eller væsning fra injeksjonsstedet, skal pasienten rådes til å snakke med legen. Om behandling bør seponeres som følge av nekrose på ett enkelt injeksjonssted avhenger av omfanget av nekrose. For pasienter som fortsetter med behandling med AVONEX etter at nekrose på injeksjonsstedet har oppstått, skal administrering av AVONEX i det berørte området unngås inntil det er fullstendig tilhelet. Dersom det oppstår flere lesjoner skal injeksjonsstedet endres eller behandlingen seponeres inntil det er tilhelet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker.

Interaksjonen mellom AVONEX og kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) har ikke vært systematisk undersøkt. Resultater fra kliniske studier tyder på at MS-pasienter kan få behandling med AVONEX og kortikosteroider eller ACTH ved attack.

Det er rapportert at interferoner reduserer aktiviteten av hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos mennesker og dyr. Effekten av høye doser AVONEX på P450-avhengig metabolisme hos aper har vært evaluert, og det ble ikke sett endringer i leverens metaboliseringssevne. Forsiktighet bør utvises når AVONEX administreres i kombinasjon med legemidler som har et smalt terapeutisk område og som hovedsakelig er avhengig av clearance via leverens cytokrom P450-system, som f.eks. enkelte typer antiepileptika og antidepressiva.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra registre og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering for interferon beta før unnfangelse eller slik eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker fordi data ble innhentet da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet og behandlingen sannsynligvis ble avbrutt da graviditet ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra data som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av Avonex under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

##### Amming

Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som

skilles ut i morsmelk hos mennesker er ubetydelig. Det forventes ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes.

Avonex kan brukes under amming.

### Fertilitet

Fertilitets- og utviklingsstudier i rhesus-aper har vært gjennomført med en beslektet form av interferon beta-1a. Ved svært høye doser ble det observert manglende eggløsning og abortfremkallende effekter hos forsøksdyrene (se pkt. 5.3).

Det finnes ingen informasjon om effekten av interferon beta-1a på fertilitet hos menn.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger relatert til sentralnervesystemet kan i mindre grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner hos mottakelige pasienter (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

De hyppigst forekommende bivirkningene forbundet med AVONEX-behandling er relatert til influensalignende symptomer. De hyppigst rapporterte influensalignende symptomene er myalgi, feber, frysninger, svetting, asteni, hodepine og kvalme. Ved titrering av AVONEX ved oppstart av behandlingen er det vist en reduksjon i intensitet og insidens av influensalignende symptomer. Influensalignende symptomer har en tendens til å være mest fremtredende i begynnelsen av behandlingen, og frekvensen avtar med vedvarende behandling.

Forbigående nevrologiske symptomer som kan ligne forverring av MS kan forekomme etter injeksjonene. Forbigående episoder av hypertoni og/eller alvorlig muskelsvekkelse som hindrer frivillige bevegelser kan forekomme når som helst under behandlingen. Disse episodene har begrenset varighet, er tidsmessig relatert til injeksjonene og kan oppstå igjen ved senere injeksjoner. I noen tilfeller er disse symptomene forbundet med influensalignende symptomer.

Bivirkningsfrekvensene er uttrykt som pasientår i henhold til følgende kategorier:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$  pasientår),  
Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$  pasientår),  
Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$  pasientår),  
Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$  pasientår),  
Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$  pasientår),  
Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Pasienttid er summen av de enkelte tidsperiodene som studiepasienten har vært eksponert for AVONEX før bivirkningen oppstår. 100 personår kan f.eks. observeres hos 100 pasienter som har fått behandling i ett år eller hos 200 pasienter som har fått behandling i et halvt år.

Bivirkninger som er sett i studier (kliniske studier og observasjonsstudier med en oppfølgingsperiode på to til seks år) og andre bivirkninger som er sett ved spontanrapportering under markedsføring, med ukjent frekvens, er angitt i tabellen nedenfor.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<p><b>Undersøkelser</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>mindre vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>redusert antall lymfocytter, redusert antall leukocytter, redusert antall nøytrofile, redusert hematokrit, økt kalium i blodet, økt blodurea-nitrogen</p> <p>redusert platetall</p> <p>vekttap, vektøkning, unormale leverfunksjonstester</p>
<p><b>Hjertesykdommer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>kardiomyopati, kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4), palpitasjoner, arytmie, takykardi</p>
<p><b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p> <p><i>sjeldne</i></p>	<p>pancytopeni, trombocytopeni</p> <p>trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom*</p>
<p><b>Nevrologiske sykdommer</b></p> <p><i>svært vanlige</i></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>hodepine<sup>2</sup></p> <p>muskelspastisitet, hypoestesi</p> <p>nevrologiske symptomer, synkope<sup>3</sup>, hypertoni, svimmelhet, parestesi, kramper, migrene</p>
<p><b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>sjeldne</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>rhinoré</p> <p>dyspné</p> <p>pulmonal arteriell hypertensjon<sup>†</sup></p>
<p><b>Gastrointestinale sykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p>	<p>oppkast, diaré, kvalme<sup>2</sup></p>

<p><b>Hud- og underhudssykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>mindre vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>utslett, økt svetting, kontusjon</p> <p>alopesi</p> <p>angionevrotisk ødem, pruritus, vesikuløst utslett, urtikaria, forverring av psoriasis</p>
<p><b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>muskelkrampe, nakkesmerter, myalgi<sup>2</sup>, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmerte, muskeltivhet, stivhet i muskler og skjelett</p> <p>systemisk lupus erythematosus, muskelsvekkelse, artritt</p>
<p><b>Sykdommer i nyre og urinveier</b></p> <p><i>sjeldne</i></p>	<p>nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4 “Advarsler og forsiktighetsregler”)</p>
<p><b>Endokrine sykdommer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>hypotyroidisme, hypertyroidisme</p>
<p><b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p>	<p>anoreksi</p>
<p><b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>abscess på injeksjonsstedet<sup>1</sup></p>
<p><b>Karsykdommer</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>flushing</p> <p>vasodilatasjon</p>

<p><b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b></p> <p><i>svært vanlige</i></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>mindre vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>influenzalignende symptomer, feber<sup>2</sup>, frysninger<sup>2</sup>, svetting<sup>2</sup></p> <p>smerte på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, asteni<sup>2</sup>, smerte, fatigue<sup>2</sup>, sykdomsfølelse, svetting om natten</p> <p>svie på injeksjonsstedet</p> <p>reaksjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet<sup>1</sup>, nekrose på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, brystsmerte</p>
<p><b>Forstyrrelser i immunsystemet</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk, hypersensitivitetsreaksjoner (angioødem, dyspné, urtikaria, utslett, kløende utslett)</p>
<p><b>Sykdommer i lever og galleveier</b></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>leversvikt (se pkt. 4.4), hepatitt, autoimmun hepatitt</p>
<p><b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b></p> <p><i>mindre vanlige</i></p>	<p>metroragi, menoragi</p>
<p><b>Psykiatriske lidelser</b></p> <p><i>vanlige</i></p> <p><i>ikke kjent</i></p>	<p>depresjon (se pkt. 4.4), søvnløshet</p> <p>selvmord, psykose, angst, forvirring, emosjonell labilitet</p>

\*Klasseeffekt for interferon beta-preparater (se pkt. 4.4).

† Klasseeffekt for interferonpreparater, se *Pulmonal arteriell hypertensjon* nedenfor.

<sup>1</sup>Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert smerte, inflammasjon og svært sjeldne tilfeller av abscess eller cellulitt som kan kreve kirurgisk inngrep, er rapportert.

<sup>2</sup>Frekvensen er høyere i begynnelsen av behandlingen.

<sup>3</sup>Synkope kan forekomme etter injeksjon av AVONEX. Dette er vanligvis en enkeltepisode som forekommer ved behandlingsstart og som ikke skjer igjen ved påfølgende injeksjoner.

#### *Pulmonal arteriell hypertensjon*

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

## Pediatrik populasjon

Begrensede data fra litteratur, kliniske studier og erfaring etter markedsføring tyder på at sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom fra 10 opptil 18 år som får AVONEX 30 mikrogram intramuskulært én gang i uken er sammenfallende med den som er sett hos voksne.

Sikkerhetsinformasjon fra bruk av AVONEX som et aktivt sammenligningspreparat i en 96-ukers åpen, randomisert studie hos pediatrike pasienter med attackpreget multipel sklerose i alderen 10 opptil 18 år (der bare 10 % av den totale studiepopulasjonen var < 13 år), viste at i AVONEX-gruppen (n=72) ble følgende bivirkninger som er vanlige hos voksne, rapportert som svært vanlige i den pediatrike populasjonen: myalgi, smerter i ekstremiteter, fatigue og artralgi.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. I tilfelle overdosering skal pasienten imidlertid legges inn på sykehus til observasjon og gis egnet understøttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Interferoner, ATC-kode: L03A B07.

Interferoner er en familie av naturlig forekommende proteiner som produseres av eukaryote celler som en reaksjon på virusinfeksjoner og andre biologiske agens. Interferoner er cytokiner som medierer antivirale, antiproliferative og immunmodulerende effekter. Tre hovedformer av interferoner er identifisert: alfa, beta og gamma. Interferon alfa og beta er klassifisert som Type I-interferoner, mens interferon gamma er et Type II-interferon. Disse interferonene har overlappende, men klart forskjellig biologisk aktivitet. De kan også være forskjellige med hensyn på cellulært syntesested.

Interferon beta produseres av ulike celletyper, inkludert fibroblaster og makrofager. Naturlig interferon beta og AVONEX (interferon beta-1a) er glykolyisert og har en enkel N-bundet, kompleks karbohydratdel. Det er kjent at glykosylering av andre proteiner påvirker deres stabilitet, aktivitet, biodistribusjon og halveringstid i blodet. Effektene av interferon beta som er avhengig av glykosylering, er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

## Virkningsmekanisme

AVONEX virker ved å binde seg til spesifikke reseptorer på overflaten til humane celler. Denne bindingen setter i gang en sammensatt kaskade av intracellulære reaksjoner som fører til uttrykk av tallrike interferon-induserte genprodukter og markører. Disse omfatter MHC klasse I, Mx-protein, 2' / 5'-oligoadenylat-syntetase,  $\beta_2$ -mikroglobulin og neopterin. Noen av disse produktene er målt i serum og cellulære fraksjoner av blod tatt av pasienter som er behandlet med AVONEX. Etter en enkel intramuskulær dose av AVONEX vil serumnivået av disse produktene være forhøyet i minst fire dager og opptil én uke.

Fordi patofysiologien ved MS ikke er fullstendig klarlagt, er det ikke kjent hvorvidt virkningsmekanismen til AVONEX ved MS er mediert på samme måte som de biologiske effektene som er beskrevet ovenfor.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av frysetørret AVONEX i behandling av MS ble vist i en placebokontrollert studie med 301 pasienter (AVONEX n=158, placebo n=143) med attackpreget MS karakterisert ved minst to attack i løpet av de tre siste årene eller minst ett attack per år før oppstart når sykdommen har vart i mindre enn tre år. Pasienter med EDSS på 1,0-3,5 ved oppstart ble inkludert i den kliniske studien. På grunn av studiens design, varierte tiden pasientene ble fulgt. 150 pasienter som ble behandlet med AVONEX fullførte ett år i studien, og 85 fullførte to år. Den kumulative prosentandelen av pasientene som utviklet forverring av funksjonsevnen (Kaplan-Meier overlevelsesanalyser) etter to år i studien, var 35 % for pasientene som fikk placebo og 22 % for pasientene som ble behandlet med AVONEX. Forverring av funksjonsevne ble målt som en økning i EDSS (Expanded Disability Status Scale) på 1,0 poeng, med en varighet på minst seks måneder. Det ble også vist en tredjedels reduksjon i årlig anfallsfrekvens. Den sistnevnte kliniske effekten ble observert etter mer enn ett års behandling.

I en dobbeltblindet, randomisert dosesammenlignende studie med 802 pasienter med attackpreget MS (AVONEX 30 mikrogram n=402, AVONEX 60 mikrogram n=400) ble det ikke vist noen statistisk signifikante forskjeller eller tendenser mellom AVONEX-doser på 30 mikrogram og 60 mikrogram med hensyn på kliniske og generelle MRI-parametre.

Effektene av AVONEX i behandling av MS er også vist i en randomisert, dobbeltblindet studie med 383 pasienter (AVONEX n=193, placebo n=190) som hadde hatt én episode med demyelinisering forbundet med minst to kompatible lesjoner i hjernen, vist ved MRI. Risikoen for at en ny episode skulle oppstå ble redusert i gruppen som fikk behandling med AVONEX. Det ble også sett en effekt på MRI-parametre. Beregnet risiko for en ny episode var 50 % over en treårsperiode og 39 % over en toårsperiode i placebogruppen og 35 % (tre år) og 21 % (to år) i AVONEX-gruppen. I en post-hoc-analyse ble det vist at de pasientene som hadde minst én Gd-oppladende lesjon og ni T2-lesjoner, vist ved MRI ved baseline, hadde en risiko på 56 % (placebogruppen) og 21 % (AVONEX-gruppen) for å få en ny episode i løpet av to år. Effekten av tidlig behandling med AVONEX er imidlertid ukjent også i denne undergruppen av høyrisikopasienter, fordi studien hovedsakelig var lagt opp for å vurdere tid til ny episode fremfor vurdering av den langvarige utviklingen av sykdommen. Videre finnes det per i dag ingen etablert definisjon på en høyrisikopasient, selv om en mer konservativ tilnærming aksepterer minst ni T2 hyperintense lesjoner ved første undersøkelse og minst én ny T2- eller én ny Gd-oppladende lesjon ved en oppfølgingsundersøkelse foretatt minst tre måneder etter den første. I alle tilfeller skal behandling overveies kun til pasienter med høy risiko.

### Pediatrik populasjon

Begrensede data vedrørende effekt/sikkerhet for AVONEX 15 mikrogram intramuskulært én gang i uken (n=8) sammenlignet med ingen behandling (n=8) med oppfølging i 4 år, ga resultater i overensstemmelse med de som er sett hos voksne, selv om EDSS-verdien økte i løpet av den 4-årige oppfølgingen i gruppen som fikk behandling, noe som tyder på sykdomsprogresjon. Det finnes ingen direkte sammenligning med gjeldende anbefalte dose til voksne.

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske ble undersøkt som et aktivt sammenligningspreparat i to kontrollerte kliniske studier med pediatriske pasienter i alderen 10 opptil 18 år med attackpreget multipel sklerose (se pkt. 4.2).

I en åpen, randomisert studie med aktiv kontroll ble 150 deltakere randomisert i forholdet 1:1 til behandling med dimetylfumarat, administrert oralt med en dose på 240 mg to ganger daglig, eller AVONEX, administrert med en dose på 30 mikrogram én gang i uken ved intramuskulær (i.m.) injeksjon, i 96 uker.



I ITT-populasjonen resulterte behandling med dimetylfumarat i en høyere andel av pasienter uten nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner ved uke 96 i forhold til baseline, sammenlignet med AVONEX (henholdsvis 12,8 % og 2,8 %).

I en dobbeltblindet, dobbel-dummy-studie med aktiv kontroll ble 215 deltakere randomisert til å få enten fingolimod oralt (0,5 mg én gang daglig eller 0,25 mg én gang daglig til pasienter som veide  $\leq 40$  kg) eller AVONEX 30 mikrogram intramuskulært én gang i uken i opptil 24 måneder.

Det primære endepunktet, justert årlig anfallsfrekvens i uke 96, var signifikant lavere hos pasienter behandlet med fingolimod (0,122) enn hos pasienter som fikk AVONEX (0,675), noe som tilsvarer 81,9 % relativ reduksjon i årlig anfallsfrekvens ( $p < 0,001$ ).

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk AVONEX i de to kliniske studiene kvalitativt sammenfallende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Den farmakokinetiske profilen til AVONEX har vært undersøkt indirekte med en metode som måler interferoners antivirale aktivitet. Denne metoden er begrenset fordi den er sensitiv for interferon, men mangler spesifisitet for interferon beta. Alternative metoder er ikke tilstrekkelig sensitive.

Etter intramuskulær administrering av AVONEX oppnås maksimal antiviral aktivitet i serum etter 5–15 timer, og den avtar med en halveringstid på ca. 10 timer. Etter justering for absorpsjonshastigheten fra injeksjonsstedet er den beregnede biotilgjengeligheten ca. 40 %. Den beregnede biotilgjengeligheten er høyere uten denne justeringen. Subkutan administrering kan ikke erstatte intramuskulær administrering.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Karsinogenitet: Det finnes ingen data vedrørende karsinogenitet av interferon beta-1a hos dyr eller mennesker.

Kronisk toksisitet: I en 26-ukers toksisitetsstudie i rhesus-aper med gjentatt intramuskulær administrering én gang i uken, gitt i kombinasjon med et annet immunmodulerende middel, et anti-CD40-ligand monoklonalt antistoff, ble det ikke vist noen immunrespons mot interferon beta-1a eller noen tegn til toksisitet.

Lokal toleranse: Intramuskulær irritasjon etter gjentatt administrering på samme injeksjonssted er ikke undersøkt hos dyr.

Mutagenitet: Begrensede, men relevante mutagenitetstester har vært utført. Resultatene var negative.

Redusert fertilitet: Fertilitets- og utviklingsstudier i rhesus-aper har vært gjennomført med en beslektet form av interferon beta-1a. Ved svært høye doser ble det observert manglende egglosning og abortfremkallende effekter hos forsøksdyrene. Lignende doserelaterte effekter på reproduksjonen er observert med andre former av alfa- og beta-interferoner. Det er ikke observert teratogene effekter eller effekter på fosterutviklingen, men tilgjengelig informasjon om effekten av interferon beta-1a i den peri- og postnatale perioden er begrenset.

Det finnes ingen informasjon om effekten av interferon beta-1a på fertilitet hos menn.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumacetattrihydrat  
Eddiksyre, konsentrert  
Argininhydroklorid  
Polysorbat 20  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

SKAL IKKE FRYSES.

En AVONEX penn inneholder en ferdigfylt sprøyte med AVONEX og skal oppbevares i kjøleskap.

Dersom kjøleskap ikke er tilgjengelig kan AVONEX penn oppbevares ved romtemperatur (15 °C – 30 °C) i opptil én uke.

AVONEX penn oppbevares i innerkartongen for å beskytte mot lys (se pkt. 6.5).

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

En ferdigfylt sprøyte med AVONEX ligger inne i en fjærdrevet injeksjonspenn som kalles AVONEX penn. Pennen er til engangsbruk. Sprøyten inne i pennen er en 1 ml ferdigfylt sprøyte av glass (Type I) med hette (som viser om den har vært åpnet) og stempelpakning (brombutyl) som inneholder 0,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse: Hver AVONEX penn til engangsbruk er pakket i en egen eske, sammen med en injeksjonskanyle og en pennebeskytter. AVONEX penn er tilgjengelig i pakningsstørrelser på fire eller tolv.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun til engangsbruk: En ferdigfylt sprøyte med injeksjonsvæske ligger inne i en AVONEX penn.

Så snart AVONEX penn er tatt ut av kjøleskapet skal den varmes opp til romtemperatur (15 °C - 30 °C) i ca. 30 minutter.

Ikke bruk eksterne varmekilder som f.eks. varmt vann til å varme opp AVONEX 30 mikrogram injeksjonsvæske.

Hver ferdigfylte penn til engangsbruk inneholder én enkelt dose med AVONEX. Injeksjonsvæsken er synlig gjennom et ovalt inspeksjonsvindu på AVONEX penn. Dersom injeksjonsvæsken inneholder

partikler eller hvis den ikke er helt fargeløs, må den ferdigfylte pennen ikke brukes. Injeksjonskanyle er vedlagt. Oppløsningen inneholder ingen konserveringsmidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2002  
Dato for siste fornyelse: 13. mars 2007

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

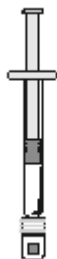
**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE



### 1. LEGEMIDLETS NAVN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
interferon beta-1a

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,5 ml inneholder 30 mikrogram (6 mill. IE) interferon beta-1a.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, argininhydroklorid, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Eske med fire ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml oppløsning.  
Eske med tolv ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml oppløsning.

Hver sprøyte er pakket i et forseglet plastbrett som også inneholder en injeksjonskanyle til intramuskulær bruk.

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.



**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Avonex kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C–30 °C) i opptil én uke.

SKAL IKKE FRYSES.

Oppbevares i originalpakningen (forseglet plastbrett) for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

avonex

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
interferon beta-1a

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Biogen Netherlands B.V.

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Intramuskulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oppbevares i kjøleskap.

Avonex kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C–30 °C) i opptil én uke.

SKAL IKKE FRYSES.

Oppbevares i originalpakningen (forseglet plastbrett) for å beskytte mot lys.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

interferon beta-1a

i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Se pakningsvedlegg.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG**



**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

interferon beta-1a

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml injeksjonsvæske inneholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon beta-1a.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, argininhydroklorid, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

4 ferdigfylte penner. Hver enkeltpakning inneholder 1 Avonex penn, injeksjonskanyle og pennebeskytter.

12 ferdigfylte penner. Hver enkeltpakning inneholder 1 Avonex penn, injeksjonskanyle og pennebeskytter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Intramuskulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Avonex penn kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C – 30 °C) i opptil én uke.

Lysfølsomhet. Oppbevar Avonex penn i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

avonex pen

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INDRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

interferon beta-1a

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml injeksjonsvæske inneholder 30 mikrogram (6 millioner IE) interferon beta-1a.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, argininhydroklorid, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Del av en multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Avonex penn, injeksjonskanyle og pennebeskytter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Intramuskulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Avonex penn kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C - 30 °C) i opptil én uke.

Lysfølsomhet. Oppbevar Avonex penn i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)****13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

avonex pen

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

interferon beta-1a

i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Se pakningsvedlegg.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning (interferon beta-1a) Ferdigfylt sprøyte

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

Selv om du har brukt Avonex før, kan noe av informasjonen være endret.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

(Merknader)

Dette pakningsvedlegget endres av og til.

Sjekk om pakningsvedlegget er oppdatert hver gang du åpner en ny pakning med legemidlet.

Spør lege eller apotek hvis du er usikker på noe.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AVONEX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AVONEX
3. Hvordan du bruker AVONEX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AVONEX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer AVONEX

#### 1. Hva AVONEX er og hva det brukes mot

##### Hva AVONEX er

Virkestoffet i Avonex er et protein som kalles *interferon beta-1a*. Interferoner er naturlige stoffer som lages i kroppen og som hjelper til med å beskytte deg mot infeksjoner og sykdom. Proteinet i Avonex er laget av nøyaktig de samme stoffene som interferon beta som finnes i menneskekroppen.

##### Hva AVONEX brukes mot

**Avonex brukes til å behandle multipel sklerose (MS).** Behandling med Avonex kan bidra til at du ikke blir verre, men det kan ikke helbrede MS.

**Hver enkelt har sitt eget sett av MS-symptomer.** Disse kan være:

- problemer med balansen eller ørhet, problemer med å gå, stivhet og muskelspasmer, trøtthet, nummenhet i ansiktet, armene eller beina
- akutt eller kronisk smerte, blære- og tarmproblemer, seksuelle problemer, problemer med å se
- problemer med å tenke og konsentrere seg, depresjon.

MS har også en tendens til å blusse opp av og til. Dette kalles et anfall (attakk).

(Merknader)

**Avonex virker best når du bruker det:**

- **til samme tidspunkt**
- **én gang i uken**
- **regelmessig**

Avbryt ikke behandlingen med Avonex uten at du har snakket med legen.

**Avonex kan bidra til å redusere antall anfall du har og bremse funksjonsnedsettelsen som MS gir.** Legen vil gi deg råd om hvor lenge du kan bruke Avonex eller når du skal slutte.

### **Hvordan AVONEX virker**

Multipel sklerose har sammenheng med nerveskade (hjerne- eller ryggmargskade). Ved MS reagerer kroppens eget forsvarssystem mot sitt eget myelin, som er "isolasjonen" som omgir nervefibrene. Når myelinet skades, forstyrres beskjedene som sendes mellom hjernen og de andre delene av kroppen. Det er dette som gir symptomene på MS. Avonex ser ut til å virke ved at det hindrer kroppens forsvarssystem i å angripe myelinet.

## **2. Hva du må vite før du bruker AVONEX**

### **Bruk ikke AVONEX**

- **dersom du er allergisk** overfor interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- **dersom du har alvorlig depresjon** eller har selvmordstanker.

**Kontakt lege umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg.**

(Merknader)

**Avonex og allergiske reaksjoner.** Fordi Avonex er basert på et protein, er det en liten risiko for at det kan oppstå en allergisk reaksjon.

**Mer om depresjon.** Hvis du har en alvorlig depresjon eller selvmordstanker, må du ikke bruke Avonex.

Hvis du har en depresjon, kan det likevel hende at legen vil forskrive Avonex til deg, men det er viktig å si fra til legen dersom du har hatt en depresjon eller lignende problemer som påvirker sinnstemningen din.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege før du bruker Avonex dersom du har eller tidligere har hatt:**

- **depresjon** eller problemer som påvirker sinnstemningen
- **selvmordstanker.**

Endringer i sinnstemning, selvmordstanker, følelse av å være uvanlig trist, engstelig eller verdiløs, må rapporteres til legen umiddelbart.

- **epilepsi** eller andre lidelser med anfall som ikke kontrolleres ved hjelp av medisiner
- **alvorlige nyre- eller leverproblemer**
- **lavt antall hvite blodceller eller blodplater**, som kan medføre økt risiko for infeksjon, blødning eller blodmangel
- **hjerterproblemer**, som kan gi symptomer som brystsmerte (*angina*), særlig etter å ha vært i aktivitet, hovne ankler, kortpustethet (*kongestiv hjertesvikt*) eller uregelmessig hjerterytme (*arytmi*)

- Irritasjon på injeksjonsstedet, som kan medføre hud- og vevsskade (nekrose på injeksjonsstedet). Når du er klar til å injisere, følg bruksanvisningen i avsnitt 7 ”Hvordan du injiserer AVONEX”, til slutt i dette pakningsvedlegget nøye. Dette er for å redusere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet.

**Snakk med legen dersom du har opplevd noen av disse tilstandene**, eller hvis de blir verre mens du bruker Avonex.

Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Avonex.

Det kan hende legen vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

**Si fra til legen om at du bruker Avonex:**

- **Dersom du må ta en blodprøve.** Avonex kan påvirke resultatene.

(Merknader)

**Det kan hende du må minne annet helsepersonell på at du får behandling med Avonex**, f.eks. hvis du får forskrevet andre legemidler eller du må ta en blodprøve. Avonex kan påvirke de andre legemidlene eller resultatet av prøvene.

### **Barn og ungdom**

Avonex er ikke anbefalt til barn og ungdom fordi det er begrenset informasjon om bruk av Avonex i denne aldersgruppen. Avonex skal ikke brukes til barn under 10 år fordi det ennå ikke har blitt fastslått om det vil virke hos dem og om det vil være trygt å bruke.

### **Andre legemidler og AVONEX**

**Snakk med lege** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt legemidler som brukes til behandling av epilepsi eller depresjon. Avonex kan påvirke andre legemidler eller bli påvirket av dem. Dette gjelder alle legemidler, også reseptfrie legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det forventes ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Avonex kan brukes under amming.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Ikke kjør dersom du føler deg svimmel.** Noen kan føle seg svimle av Avonex. Hvis dette gjelder deg, eller hvis du får noen andre bivirkninger som kan påvirke evnen din til å kjøre og bruke maskiner, må du unngå slike aktiviteter.

### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i AVONEX**

Dette legemidlet kan betraktes som tilnærmet ”natriumfritt”. Det inneholder mindre enn 23 mg (1 millimol) natrium per ukentlige dose.

### 3. Hvordan du bruker AVONEX

#### Anbefalt ukentlig dose

##### Én injeksjon med Avonex én gang i uken.

Prøv å bruke Avonex på samme tidspunkt og samme ukedag hver uke.

Hvis du har bestemt deg for å starte behandlingen med Avonex, kan legen din gi deg et Avostartclip titreringssett. Avostartclip festes på sprøyten og gjør det mulig å øke Avonex-dosen gradvis når du starter med behandlingen. Dette gjøres for å begrense de influensalignende symptomene som enkelte får når de begynner å bruke Avonex. Legen eller sykepleieren vil hjelpe deg med å bruke Avostartclip titreringssettet.

#### (Merknader)

##### **Begynne med Avonex**

Hvis du er ny bruker av Avonex, kan legen din informere deg om at du kan øke dosen gradvis slik at du kan tilpasse deg effektene av Avonex før du får full dose. Du får utlevert et Avostartclip titreringssett. Avostartclip kan festes på sprøyten og gjør det mulig å injisere en lavere dose av Avonex når du starter med behandlingen. Hver Avostartclip skal brukes én gang og deretter kastes sammen med restene av Avonex. Snakk med legen hvis du trenger mer informasjon om bruken av Avostartclip.

#### **Injisere selv**

Du kan selv injisere Avonex uten hjelp fra legen, dersom du har fått opplæring i hvordan dette skal gjøres. Bruksanvisning for hvordan du selv injiserer står til slutt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 7, *Hvordan du injiserer AVONEX*).

Spør legen om hjelp **dersom du har problemer** med å håndtere sprøyten.

#### (Merknader)

**Det er mer informasjon om hvordan du injiserer Avonex** til slutt i dette pakningsvedlegget.

##### **Bytte kanyle:**

Pakningen med Avonex inneholder allerede en kanyle til injeksjon. Legen kan eventuelt forskrive en kortere og tynnere kanyle, avhengig av kroppsbygningen din. Snakk med legen for å finne ut om dette er aktuelt for deg.

**Hvis du har problemer med å håndtere sprøyten**, snakk med legen om du kan bruke et gripetak på sprøyten. Dette er en spesiallaget holder som skal hjelpe deg med å injisere Avonex.

#### **Hvor lenge du skal bruke AVONEX**

Legen din vil informere deg om hvor lenge du må fortsette å bruke Avonex. Det er viktig at du fortsetter å bruke Avonex regelmessig. Ikke gjør noen endringer uten at legen gir deg beskjed om dette.

#### **Dersom du injiserer for mye**

Du skal kun ha én injeksjon med Avonex én gang i uken. Dersom du har brukt flere injeksjoner med Avonex i løpet av tre dager, **må du umiddelbart rådføre deg med lege eller apotek.**

#### **Dersom du går glipp av en injeksjon**

**Hvis du har hoppet over din vanlige ukentlige dose**, injiserer du en dose så snart som mulig. Du må deretter vente en uke før du bruker Avonex igjen. Fortsett å injisere på denne nye dagen hver uke. Hvis du har en bestemt ukedag du helst vil bruke Avonex, snakk med legen om hvordan du skal få flyttet injeksjonen tilbake til denne dagen. Du skal ikke sette to injeksjoner som erstatning for en injeksjon du har gått glipp av.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

(Merknader)

Selv om listen med mulige bivirkninger kan virke skremmende, kan du oppleve å ikke få noen av dem.

#### Alvorlige bivirkninger: oppsøk lege

##### Alvorlige allergiske reaksjoner

Dersom du får noen av disse:

- hevelse i ansiktet, leppene eller tunga
- pustevansker
- utslett.

**Kontakt lege øyeblikkelig.** Bruk ikke mer Avonex før du har vært i kontakt med lege.

##### Depresjon

Dersom du får symptomer på depresjon:

- følelse av å være uvanlig trist, engstelig eller verdiløs.

**Kontakt lege øyeblikkelig.**

##### Leverproblemer

Dersom du får noen av disse symptomene:

- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (*gulsott*)
- kløe overalt
- kvalme og oppkast
- huden får lett blåmerker.

**Kontakt lege øyeblikkelig**, fordi dette kan være tegn på leverproblemer.

#### Bivirkninger sett i kliniske studier

(Merknader)

**Bivirkninger sett i kliniske studier.** Dette er bivirkningene som personer meldte fra om da Avonex ble testet ut. Tallene er basert på hvor mange som sa at de hadde hatt disse bivirkningene. Dette gir deg et inntrykk av hvor sannsynlig det er at du får lignende bivirkninger.

#### Svært vanlige bivirkninger

*(forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)*

- influensalignende symptomer som hodepine, muskelverk, frysninger eller feber, se *Influensalignende symptomer* nedenfor
- hodepine.

#### Vanlige bivirkninger

*(forekommer hos opptil 1 av 10 personer)*

- nedsatt matlyst



- følelse av å være kraftløs og trøtt
- søvnproblemer
- depresjon
- rødming
- rennende nese
- diaré
- kvalme og oppkast
- nummenhet eller kribling i huden
- utslett, blåmerker i huden
- økt svetting, svetting om natten
- smerter i muskler, ledd, armer, bein eller nakke
- muskelkramper, stivhet i ledd og muskler
- smerte, blåmerker og rødhet på injeksjonsstedet
- endrede blodverdier. Symptomer kan være trøtthet, infeksjoner som kommer tilbake, uforklarlige blåmerker og blødninger.

### **Mindre vanlige bivirkninger**

*(forekommer hos opptil 1 av 100 personer)*

- håravfall
- endringer i menstruasjonen
- svie på injeksjonsstedet.

### **Sjeldne bivirkninger**

*(forekommer hos opptil 1 av 1000 personer)*

- pustevansker
- nyreproblemer, inkludert arrdannelse som kan redusere nyrefunksjonen

Dersom du får noen av eller alle disse symptomene:

- skummende urin
- utmattelse (fatigue)
- hevelse, spesielt i ankler og øyelokk, og vektøkning.

#### **Si fra til legen, fordi dette kan være tegn på nyreproblemer.**

- blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.

**Kontakt lege dersom noen av bivirkningene er plagsomme.**

### **Andre bivirkninger**

(Merknader)

**Disse bivirkningene er sett hos personer som bruker Avonex, men vi vet ikke hvor sannsynlig det er at de skal oppstå.**

**Ikke kjør bil dersom du føler deg svimmel.**

- en for lite aktiv eller overaktiv skjoldbruskkjertel
- nervøsitet eller engstelse, følelsesmessig ustabilitet, irrasjonelle tanker eller hallusinasjoner (at man ser eller hører ting som ikke eksisterer), forvirring og selvmord
- nummenhet, svimmelhet, kramper eller anfall, samt migrene
- man blir oppmerksom på at hjertet slår (*hjerterbank*), en rask eller uregelmessig hjerterytme eller hjerteproblemer som kan ha følgende symptomer: nedsatt evne til å trene, ikke være i stand til å ligge flatt i sengen, kortpustethet eller hovne ankler
- leverproblemer som beskrevet ovenfor
- elveblest eller blemmeaktig utslett, kløe, forverring av psoriasis hvis du allerede har det

- hevelse eller blødning på injeksjonsstedet, nedbrytning av vev (nekrose) eller brystmerter etter en injeksjon
- vektøkning eller vekttap
- forandringer i testresultater, som også omfatter endringer i tester av leverfunksjonen
- pulmonal arteriell hypertensjon: En sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, også flere år etter oppstart av behandlingen med interferon beta-preparater.

**Kontakt lege dersom noen av bivirkningene er plagsomme.**

#### **Virkninger av injeksjonen**

- **Følelse av at du besvimer:** Den første injeksjonen med Avonex kan gis av legen. Den kan gi deg en følelse av at du besvimer. Du kan faktisk også besvime. Det er ikke sannsynlig at dette skjer igjen.
- **Like etter en injeksjon kan musklene dine føles spente eller svært svake,** som om du får et MS-anfall. Dette er sjelden. Det skjer bare når du injiserer, og denne virkningen vil snart gå over. Dette kan oppstå når som helst etter at du har begynt med Avonex.
- **Hvis du merker irritasjon eller hudproblemer** etter en injeksjon, kontakt legen.

#### **Influensalignende symptomer**

(Merknader)

##### **Tre enkle måter som kan hjelpe til å dempe de influensalignende symptomene:**

1. **Injiser Avonex like før sengetid.** Du kan da sove deg gjennom bivirkningene.
2. **Ta paracetamol eller ibuprofen en halvtime før Avonex-injeksjonen,** og fortsett å ta dette i inntil et døgn. Snakk med lege eller apotek om en passende dose.
3. **Hvis du har feber bør du drikke mye vann,** slik at du har nok vann i kroppen.

**Enkelte får en følelse av å ha influensa etter at de har injisert Avonex.** Tegn på dette er:

- hodepine
- muskelverk
- frysninger eller feber.

#### **Disse symptomene er ikke egentlig influensa**

Du kan ikke smitte andre. De er mer vanlige i begynnelsen når du starter med Avonex. Legen kan gi deg et Avostartclip titreringssett som gjør det mulig å øke dosen gradvis ved oppstart av behandlingen for å begrense de influensalignende symptomene. Når du fortsetter med injeksjonene vil de influensalignende symptomene gradvis avta.

#### **Barn (10 år og oppover) og ungdom**

I kliniske studier ble noen bivirkninger oftere meldt fra om hos barn og ungdom enn hos voksne, f.eks. smerter i muskler, ledd, armer eller bein og utmattelse (fatigue).

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

For lettere å kunne spore dette legemidlet skal legen eller apoteket registrere navnet og Lot-nummeret til legemidlet du har fått, i pasientjournalen din. Det kan også være lurt at du selv noterer disse detaljene, i tilfelle du blir spurt om denne informasjonen i fremtiden.

## 5. Hvordan du oppbevarer AVONEX

### Oppbevares utilgjengelig for barn.

### Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.

Oppbevares i originalpakningen (forseglet plastbrett) for å beskytte mot lys.  
Oppbevares i kjøleskap (mellom 2 °C og 8 °C). Skal ikke fryses.  
Avonex kan også oppbevares ved romtemperatur (mellom 15 °C og 30 °C) i opptil én uke.

### Bruk IKKE Avonex hvis du oppdager at:

- den ferdigfylte sprøyten er ødelagt.
- det forseglede plastbrettet er skadet eller åpnet.
- oppløsningen er farget eller hvis du ser partikler som flyter i den.
- hetten har vært åpnet eller er ødelagt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av AVONEX

**Virkestoff** er: Interferon beta-1a 30 mikrogram/0,5 ml

**Andre innholdsstoffer** er: Natriumacetatatrihydrat, konsentrert eddiksyre, argininhydroklorid, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan AVONEX ser ut og innholdet i pakningen

#### Avonex injeksjonsvæske, oppløsning, leveres som en bruksferdig injeksjonsvæske

I en eske med Avonex er det fire eller tolv bruksferdige (ferdigfylte) sprøyter som hver inneholder 0,5 ml klar, fargeløs oppløsning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. Hver sprøyte er pakket i et forseglet plastbrett. En separat kanyle til å sette injeksjonen er også inkludert i brettet.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen er:

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

#### Avonex lages av:

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

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

Du kan få en versjon av dette pakningsvedlegget med større skrift ved å kontakte den lokale representanten.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/SA

☎ +32 2 2191218

**България**

ТП ЕВОФАРМА

☎ +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen Denmark A/S

☎ +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ

☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +385 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

**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

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 34008

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

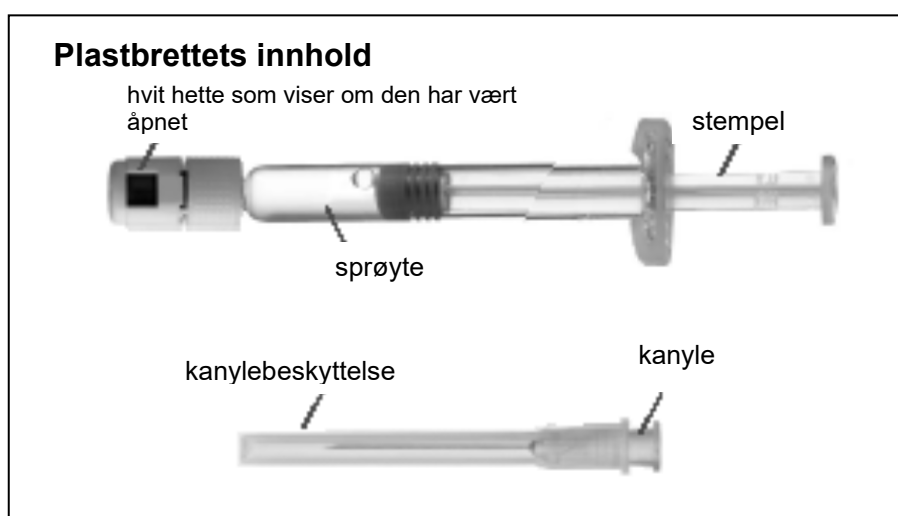
## 7. Hvordan du injiserer AVONEX

### Du skal ha fått opplæring i hvordan du injiserer Avonex.

Dette er en repetisjon. Sjekk med legen eller apoteket hvis det er noe du er usikker på.

### Hvor du skal injisere

- **Avonex skal injiseres i en muskel**, for eksempel øverst på låret. Injeksjon av Avonex i setet anbefales ikke.
- **Bruk forskjellige injeksjonssteder hver uke.** Dette gir mindre risiko for irritasjon i huden og muskelen.
- **Ikke bruk** hudområder som har blåmerker, som er såre eller infiserte eller hvis det er åpne sår.




## A. Klargjøre


- 1. Ta ett forseglet plastbrett ut av kjøleskapet.**
  - Sjekk utløpsdatoen på lokket av brettet. Skal ikke brukes hvis det har gått ut på dato.
  - Trekk papirlokket helt av. Sjekk at blisterbrettet inneholder én ferdigfylt sprøyte og én injeksjonskanyle (se figuren “Plastbrettets innhold”).
- 2. La sprøyten varmes opp**
  - La sprøyten ligge i romtemperatur i en halvtime. Dette gjør injeksjonen mer behagelig enn å injisere rett etter at den er tatt ut fra kjøleskapet.

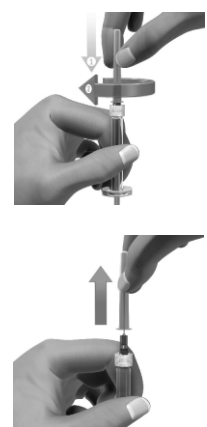
**Tips:** Ikke bruk andre varmekilder, f.eks. varmt vann, til å varme opp sprøyten.
- 3. Vask hendene grundig** med såpe og vann, og tørk dem.
- 4. Gjør klart desinfeksjonsservietter og plaster** (ikke vedlagt) hvis du trenger dette.

**Finn et rent, hardt underlag der du kan legge delene** som trengs til injeksjonen. Legg brettet på underlaget.

## B. Forberede injeksjonen

-  **1 Sjekk væsken i sprøyten**

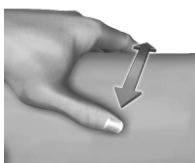
**Den skal være klar og fargeløs.** Bruk ikke den ferdigfylte sprøyten dersom oppløsningen er uklar, farget eller inneholder flytende partikler.
-  **2 Ta av sprøytehetten**

Sprøyten har en hvit hette av en type som viser om den har vært åpnet.  
**Forsikre deg om at hetten er hel og ikke har vært åpnet.**  
Bruk ikke sprøyten hvis det ser ut som den har vært åpnet.  
Hold sprøyten slik at den hvite hetten vender opp.  
**Bøy hetten i en rett vinkel til den knekker av.**  
Ikke berør koblingsporten.  
Ikke skyv på stempelet.
-  **3 Sett på kanylen**

Åpne pakningen med kanylen slik at koblingsporten kommer fram.  
Behold kanylebeskyttelsen på.  
**Press kanylen på sprøyten.**  
**Skru den med klokka til den er på plass.**  
**Tips:** Forsikre deg om at injeksjonskanylen er godt festet på sprøyten slik at det ikke blir lekkasje.  
Hvis du har fått beskjed om å øke Avonex-dosen gradvis, kan det være nødvendig å bruke et Avostartclip titreringssett som du får av legen.  
Snakk med legen hvis du trenger mer informasjon.  
**Nå kan du trekke av kanylebeskyttelsen.** Ikke vri den.  
**Tips:** Hvis du vrir kanylebeskyttelsen for å fjerne den, kan du ved et uhell komme til å fjerne kanylen også.

## C. Sette injeksjonen

1



### Rengjør og strekk ut injeksjonsstedet

Hvis det er nødvendig kan du bruke en desinfeksjonsserviett til å rengjøre huden på injeksjonsstedet du har valgt. La huden tørke.

**Strekk ut huden rundt injeksjonsstedet med én hånd.**

Slapp av i muskelen.

2



### Sett injeksjonen

**Sett injeksjonskanylen med et raskt og målrettet stikk** vinkelrett gjennom huden og inn i muskelen.

Kanylen må trenge helt inn.

Skyv stempelet langsomt inn til sprøyten er tom.

Hvis du bruker en sprøyte med Avostartclip påmontert, får du en lavere dose av Avonex.

Sprøyten tømmes ikke.

3



### Trekk kanylen ut

Hold huden stramt utstrukt eller klem sammen huden rundt injeksjonsstedet, og trekk kanylen ut.

Hold en desinfeksjonsserviett på injeksjonsstedet, dersom du bruker dette.

Sett et plaster på injeksjonsstedet hvis det er nødvendig.



### Riktig håndtering av avfall

Etter at du er ferdig med injeksjonen kastes kanylen og sprøyten i en spesialbeholder (for skarpe gjenstander), ikke i en vanlig søppelbøtte. Hvis du har brukt Avostartclip, må du kaste sprøyten (og Avostartclip) etterpå. Den mengden av Avonex som ikke er injisert **skal ikke** brukes. Papir og brukte servietter kan kastes i en vanlig søppelbøtte.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn (interferon beta-1a) Ferdigfylt penn

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

Selv om du har brukt Avonex før, kan noe av informasjonen være endret.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

(Merknader)

Dette pakningsvedlegget endres av og til.

Sjekk om pakningsvedlegget er oppdatert hver gang du åpner en ny pakning med legemidlet.

(Merknader)

Spør lege eller apotek hvis du er usikker på noe.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva AVONEX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AVONEX
3. Hvordan du bruker AVONEX penn
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AVONEX penn
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer ved bruk av AVONEX penn

#### **1. Hva AVONEX er og hva det brukes mot**

(Merknader)

**Avonex virker best når du bruker det:**

- på samme tidspunkt
- én gang i uken
- regelmessig

Ikke avbryt behandlingen med Avonex uten at du har snakket med legen.

#### **Hva AVONEX er**

Avonex penn brukes til å injisere Avonex. Virkestoffet i Avonex er et protein som kalles *interferon beta-1a*. Interferoner er naturlige stoffer som lages i kroppen og som hjelper til med å beskytte deg mot infeksjoner og sykdom. Proteinet i Avonex er laget av nøyaktig de samme stoffene som interferon beta som finnes i menneskekroppen.



## Hva AVONEX brukes mot

**Avonex brukes til å behandle multippel sklerose (MS).** Behandling med Avonex kan bidra til at du ikke blir verre, men det kan ikke helbrede MS.

**Hver enkelt har sitt eget sett av MS-symptomer.** Disse kan være:

- problemer med balansen eller ørhet, problemer med å gå, stivhet og muskelspasmer, trøtthet, nummenhet i ansiktet, armene eller beina
- akutt eller kronisk smerte, blære- og tarmproblemer, seksuelle problemer, problemer med å se
- problemer med å tenke og konsentrere seg, depresjon.

MS har også en tendens til å blusse opp av og til. Dette kalles et anfall (atakk).

**Avonex kan bidra til å redusere antall anfall du har og bremse funksjonsnedsettelsen som MS gir.** Legen vil gi deg råd om hvor lenge du kan bruke Avonex eller når du skal slutte.

## Hvordan AVONEX virker

Multippel sklerose har sammenheng med nerveskade (hjerne- eller ryggmargskade). Ved MS reagerer kroppens eget forsvarssystem mot sitt eget myelin, som er ”isolasjonen” som omgir nervefibrene. Når myelinet skades, forstyrres beskjedene som sendes mellom hjernen og de andre delene av kroppen. Det er dette som gir symptomene på MS. Avonex ser ut til å virke ved at det hindrer kroppens forsvarssystem i å angripe myelinet.

## 2. Hva du må vite før du bruker AVONEX

(Merknader)

### **Avonex og allergiske reaksjoner**

Avonex er basert på et protein, og det er derfor en liten risiko for at det kan oppstå en allergisk reaksjon.

### **Mer om depresjon**

Dersom du har en alvorlig depresjon eller selvmordstanker, må du ikke bruke Avonex. Hvis du har en depresjon kan det likevel hende at legen vil forskrive Avonex til deg, men det er viktig å si fra til legen dersom du har hatt en depresjon eller lignende problemer som påvirker sinnsstemningen din.

### **Bruk ikke AVONEX:**

- **dersom du er allergisk** overfor interferon beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- **dersom du har alvorlig depresjon** eller har selvmordstanker.

**Kontakt lege umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg.**

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege før du bruker Avonex dersom du har eller tidligere har hatt:**

- **depresjon** eller problemer som påvirker sinnsstemningen
- **selvmordstanker.**

Endringer i sinnsstemning, selvmordstanker, følelse av å være uvanlig trist, engstelig eller verdiløs, må rapporteres til legen umiddelbart.

- **epilepsi** eller andre lidelser med anfall som ikke kontrolleres ved hjelp av medisiner
- **alvorlige nyre- eller leverproblemer**
- **lavt antall hvite blodceller eller blodplater**, som kan medføre økt risiko for infeksjon, blødning eller blodmangel

- **hjerterproblemer**, som kan gi symptomer som brystsmerte (*angina*), særlig etter å ha vært i aktivitet, hovne ankler, kortpustethet (*kongestiv hjertesvikt*) eller uregelmessig hjerterytme (*arytmi*)
- Irritasjon på injeksjonsstedet, som kan medføre hud- og vevsskade (nekrose på injeksjonsstedet). Når du er klar til å injisere, følg bruksanvisningen i avsnitt 7 ”Hvordan du injiserer ved bruk av AVONEX penn”, til slutt i dette pakningsvedlegget nøye. Dette er for å redusere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet.

**Snakk med legen dersom du har opplevd noen av disse tilstandene**, eller hvis de blir verre mens du bruker Avonex.

Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen. Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Avonex.

Det kan hende legen vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

**Si fra til legen om at du bruker Avonex:**

- **Dersom du må ta en blodprøve.** Avonex kan påvirke resultatene.

(Merknader)

**Det kan hende du må minne annet helsepersonell på at du får behandling med Avonex**, f.eks. hvis du får forskrevet andre legemidler eller du må ta en blodprøve. Avonex kan påvirke de andre legemidlene eller resultatet av prøvene.

### **Barn og ungdom**

Avonex er ikke anbefalt til barn og ungdom fordi det er begrenset informasjon om bruk av Avonex i denne aldersgruppen. Avonex skal ikke brukes til barn under 10 år fordi det ennå ikke har blitt fastslått om det vil virke hos dem og om det vil være trygt å bruke.

### **Andre legemidler og AVONEX**

**Snakk med lege** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt legemidler som brukes til behandling av epilepsi eller depresjon. Avonex kan påvirke andre legemidler eller bli påvirket av dem. Dette gjelder også alle reseptfrie legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det forventes ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Avonex kan brukes under amming.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Ikke kjør dersom du føler deg svimmel.** Noen kan føle seg svimle av Avonex. Hvis dette gjelder deg, eller hvis du får noen andre bivirkninger som kan påvirke evnen din til å kjøre og bruke maskiner, må du unngå slike aktiviteter.

### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Avonex**

Dette legemidlet kan betraktes som tilnærmet ”natriumfritt”. Det inneholder mindre enn 23 mg (1 millimol) natrium per ukentlige dose.

### 3. Hvordan du bruker AVONEX penn

(Merknader)

**Du finner flere opplysninger om hvordan du skal injisere ved bruk av Avonex penn på baksiden av dette pakningsvedlegget.**

#### **Anbefalt ukentlig dose**

**Én injeksjon med Avonex penn, én gang i uken.**

Prøv å bruke Avonex på samme tidspunkt og samme ukedag hver uke.

#### **Injisere selv**

Du kan selv injisere Avonex ved bruk av Avonex penn, uten hjelp av legen, dersom du har fått opplæring i hvordan dette skal gjøres. Bruksanvisningen for hvordan du selv skal injisere står til slutt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 7, *Hvordan du injiserer ved bruk av AVONEX penn*).

Spør legen om hjelp **dersom du har problemer** med å håndtere Avonex penn.

#### **Hvor lenge du skal bruke AVONEX**

Legen din vil informere deg om hvor lenge du må fortsette å bruke Avonex. Det er viktig at du fortsetter å bruke Avonex regelmessig. Ikke gjør noen endringer uten at legen gir deg beskjed om dette.

#### **Dersom du injiserer for mye**

Du skal bruke kun én Avonex penn, én gang i uken. Dersom du har brukt flere Avonex-penner i løpet av tre dager, **må du umiddelbart rådføre deg med lege eller apotek.**

#### **Dersom du går glipp av en injeksjon**

**Hvis du har hoppet over din vanlige ukentlige dose**, injiserer du en dose så snart som mulig. Du må deretter vente en uke før du bruker Avonex penn igjen. Fortsett å injisere på denne nye dagen hver uke. Hvis du har en bestemt ukedag du helst vil bruke Avonex, snakk med legen om hvordan du skal få flyttet injeksjonen tilbake til denne dagen. Du skal ikke sette to injeksjoner som erstatning for en injeksjon du har gått glipp av.

### 4. Mulige bivirkninger

(Merknader)

Selv om listen med mulige bivirkninger kan virke skremmende, kan du oppleve å ikke få noen av dem.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Alvorlige bivirkninger: oppsøk lege**

#### **Alvorlige allergiske reaksjoner**

Dersom du får noen av disse:

- hevelse i ansiktet, leppene eller tunga
- pustevansker
- utslett.

**Kontakt lege øyeblikkelig.** Bruk ikke mer Avonex før du har vært i kontakt med lege.

## Depresjon

Dersom du får symptomer på depresjon:

- følelse av å være uvanlig trist, engstelig eller verdiløs.

**Kontakt lege øyeblikkelig.**

## Leverproblemer

Dersom du får noen av disse symptomene:

- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (*gulsott*)
- kløe overalt
- kvalme og oppkast
- huden får lett blåmerker.

**Kontakt lege øyeblikkelig**, fordi dette kan være tegn på leverproblemer.

## Bivirkninger sett i kliniske studier

(Merknader)

### Bivirkninger sett i kliniske studier.

Dette er bivirkningene som personer meldte fra om da Avonex ble testet ut. Tallene er basert på hvor mange som sa at de hadde hatt disse bivirkningene. Dette gir deg et inntrykk av hvor sannsynlig det er at du får lignende bivirkninger.

### Svært vanlige bivirkninger (*forekommer hos flere enn 1 av 10 personer*)

- influensalignende symptomer som hodepine, muskelverk, frysninger eller feber, se *Influensalignende symptomer*
- hodepine.

### Vanlige bivirkninger (*forekommer hos opptil 1 av 10 personer*)

- nedsatt matlyst
- følelse av å være kraftløs og trøtt
- søvnproblemer
- depresjon
- rødming
- rennende nese
- diaré
- kvalme og oppkast
- nummenhet eller kribling i huden
- utslett, blåmerker i huden
- økt svetting, svetting om natten
- smerter i muskler, ledd, armer, bein eller nakke
- muskelkramper, stivhet i ledd og muskler
- smerte, blåmerker og rødhet på injeksjonsstedet
- endrede blodverdier. Symptomer kan være trøtthet, infeksjoner som kommer tilbake, uforklarlige blåmerker og blødninger.

### Mindre vanlige bivirkninger (*forekommer hos opptil 1 av 100 personer*)

- håravfall
- endringer i menstruasjonen
- svie på injeksjonsstedet.

### Sjeldne bivirkninger (*forekommer hos opptil 1 av 1000 personer*)

- pustevansker
  - nyreproblemer, inkludert arrdannelse som kan redusere nyrefunksjonen
- Dersom du får noen av eller alle disse symptomene:
- skummende urin
  - utmattelse (fatigue)

- hevelse, spesielt i ankler og øyelokk, og vektøkning.

**Si fra til legen, fordi dette kan være tegn på nyreproblemer.**

- blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.

**Kontakt lege dersom noen av bivirkningene er plagsomme.**

**Andre bivirkninger**

(Merknader)

**Disse bivirkningene er sett hos personer som bruker Avonex, men vi vet ikke hvor sannsynlig det er at de skal oppstå.**

**Ikke kjør bil dersom du føler deg svimmel.**

- en for lite aktiv eller overaktiv skjoldbruskkjertel
- nervøsitet eller engstelse, følelsesmessig ustabilitet, irrasjonelle tanker eller hallusinasjoner (at man ser eller hører ting som ikke eksisterer), forvirring og selvmord
- nummenhet, svimmelhet, kramper eller anfall, samt migrene
- man blir oppmerksom på at hjertet slår (*hjerterbank*), raske eller uregelmessige hjerteslag eller hjerteproblemer som kan ha følgende symptomer: nedsatt evne til å trene, ikke være i stand til å ligge flatt i sengen, kortpustethet eller hovne ankler
- leverproblemer som beskrevet ovenfor
- elveblest eller blemmeaktig utslett, kløe, forverring av psoriasis hvis du allerede har det
- hevelse eller blødning på injeksjonsstedet, nedbrytning av vev (nekrose) eller brystsmerter etter en injeksjon
- vektøkning eller vekttap
- forandringer i testresultater, som også omfatter endringer i tester av leverfunksjonen
- pulmonal arteriell hypertensjon: En sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, også flere år etter oppstart av behandlingen med interferon beta-preparater.

**Kontakt lege dersom noen av bivirkningene er plagsomme.**

**Virkninger av injeksjonen**

- **Følelse av at du besvimer:** Den første injeksjonen med Avonex kan gis av legen. Den kan gi deg en følelse av at du besvimer. Du kan faktisk også besvime. Det er ikke sannsynlig at dette skjer igjen.
- **Like etter en injeksjon kan musklene dine føles spente eller svært svake,** som om du får et MS-anfall. Dette er sjelden. Det skjer bare når du injiserer, og denne virkningen vil snart gå over. Dette kan oppstå når som helst etter at du har begynt med Avonex.
- **Hvis du merker irritasjon eller hudproblemer** etter en injeksjon, kontakt legen.

**Influensalignende symptomer**

(Merknader)

**Tre enkle måter som kan hjelpe til å dempe de influensalignende symptomene:**

1. **Bruk Avonex penn like før du legger deg.** Du kan da sove deg gjennom bivirkningene.
2. **Ta paracetamol eller ibuprofen en halvtime før injeksjonen** med Avonex penn, og fortsett å ta dette i inntil et døgn. Snakk med lege eller apotek om en passende dose.
3. **Hvis du har feber bør du drikke mye vann,** slik at du har nok vann i kroppen.

**Enkelte får en følelse av å ha influensa etter å ha brukt Avonex penn.** Tegn på dette er:

- hodepine
- muskelverk
- frysninger eller feber.

**Disse symptomene er ikke egentlig influensa**

Du kan ikke smitte andre. De er mer vanlige i begynnelsen når du starter med Avonex. Når du fortsetter med injeksjonene vil de influensalignende symptomene gradvis avta.

**Barn (10 år og oppover) og ungdom**

I kliniske studier ble noen bivirkninger oftere meldt fra om hos barn og ungdom enn hos voksne, f.eks. smerter i muskler, ledd, armer eller bein og utmattelse (fatigue).

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

For lettere å kunne spore dette legemidlet skal legen eller apoteket registrere navnet og Lot-nummeret til legemidlet du har fått, i pasientjournalen din. Det kan også være lurt at du selv noterer disse detaljene, i tilfelle du blir spurt om denne informasjonen i fremtiden.

**5. Hvordan du oppbevarer AVONEX penn**

**Oppbevares utilgjengelig for barn.**

**Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.**

Avonex penn inneholder en ferdigfylt sprøyte med Avonex. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Avonex penn kan også oppbevares ved romtemperatur (15 °C – 30 °C) i opptil én uke.

**Bruk ikke Avonex penn hvis du oppdager at:**

- pennen er ødelagt.
- oppløsningen er farget eller hvis du ser partikler som flyter i den.
- hetten har vært åpnet eller er ødelagt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av AVONEX penn**

**Virkestoff** er: Interferon beta-1a 30 mikrogram/0,5 ml

**Andre innholdsstoffer** er: Natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, argininhydroklorid, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

## Hvordan AVONEX penn ser ut og innholdet i pakningen

Hver enkelt pakning inneholder én Avonex penn, én kanyle og én pennebeskytter. Avonex penn inneholder en ferdigfylt sprøyte med Avonex, og skal kun brukes etter tilstrekkelig opplæring. Avonex penn er tilgjengelig i pakninger med fire eller tolv, til injeksjoner i én eller tre måneder.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

### Innehaver av markedsføringstillatelsen er:

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

### Avonex lages av:

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

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

Du kan få en versjon av dette pakningsvedlegget med større skrift ved å kontakte den lokale representanten.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
☎ +359 2 962 12 00

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

Biogen GmbH  
☎ +49 (0) 89 99 6170

### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
☎ +370 5 259 6176

### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
☎ +36 1 899 9883

### **Malta**

Pharma. MT Ltd..  
☎ +356 21337008

### **Nederland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ

☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +385 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +357 22 76 57 15

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

☎ +371 68 688 158

**Norge**

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal

Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.

☎ +351 21 318 8450

**România**

Johnson &amp; Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 34008

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).



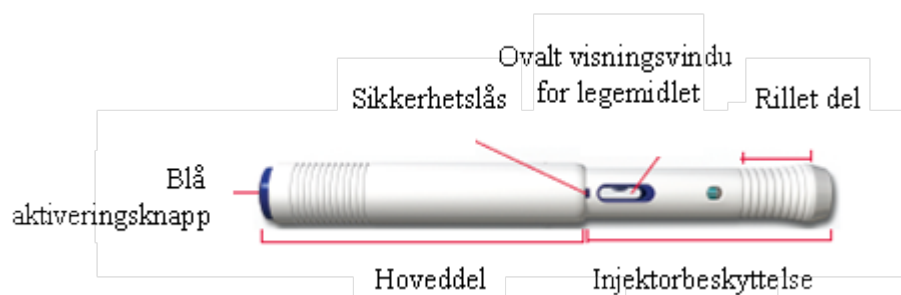
## 7. Hvordan du injiserer ved bruk av AVONEX penn

### Avonex penn (til engangsbruk)

#### Innholdet i pakningen – Avonex penn, kanyle og pennebeskytter



#### Avonex penn – klargjort til injeksjon



#### Avonex penn - etter injeksjon (klar til å kastes)



#### Du skal ha fått opplæring i hvordan du bruker Avonex penn.

Dette er en repetisjon. Sjekk med legen eller apoteket hvis du er usikker på noe eller du har et problem.

## Hvor du skal injisere

### Bruk forskjellige injeksjonssteder hver uke

Det beste området er øverste del av muskelen på yttersiden av låret.

Variere mellom høyre og venstre lår.

Noter ned hvor du har injisert hver uke.



- **Avonex skal injiseres i en muskel.** Det beste området er **øverste del** av muskelen **på yttersiden av låret**, som vist i figuren ovenfor. Injeksjon i setemuskelen anbefales ikke.
- **Bruk forskjellige injeksjonssteder hver uke.** Det gir mindre risiko for irritasjon i huden og muskelen.
- **Ikke bruk** hudområder som har blåmerker eller som er såre eller infiserte eller hvis det er åpne sår.

## A. Klargjøre

### 1. Ta en Avonex penn ut av kjøleskapet

Sjekk at pakningen inneholder én Avonex penn, én kanyle og én pennebeskytter.

Avonex penn skal ikke ristes.

Sjekk utløpsdatoen på pakningen med Avonex penn.

Skal ikke brukes etter utløpsdatoen.

### 2. La Avonex penn varmes opp

La den ligge en halvtime i romtemperatur. Dette gjør injeksjonen mer behagelig enn hvis den brukes rett fra kjøleskapet.

**Tips:** Ikke bruk andre varmekilder, f.eks. varmt vann, til å varme opp Avonex penn.

### 3. Vask hendene grundig med såpe og vann, og tørk dem.

### 4. Gjør klart desinfeksjonsservietter og plaster (ikke vedlagt) hvis du trenger dette.

### 5. Legg alle delene du trenger til injeksjonen på et rent, hardt underlag.

## B. Klargjøring av Avonex penn



### 1 Fjern hetten som viser om pennen har vært åpnet

**Kontroller at hetten er hel og ikke har vært åpnet.** Ikke bruk pennen hvis det ser ut som den har vært åpnet.

- Hold Avonex penn slik at hetten peker opp.
- **Bøy hetten i en rett vinkel til den smetter av.**
- **Ikke rør den synlige glasstuppen.**

Tips: Legg pennen ned på bordet før du begynner med trinn 2.



### 2 Sett på kanylen

- Avonex penn er utformet slik at den kun virker med vedlagte kanyle.
- **Trekk folien av** bunnen av kanylebeskyttelsen.
- Fest kanylen ved å trykke den ned på glasstuppen på pennen. Hold pennen rett opp-ned.
- **Ikke ta av kanylebeskyttelsen.**
- Drei kanylen forsiktig med klokka til den sitter godt fast, ellers kan det lekke fra kanylen. Hvis den lekker er det ikke sikkert du vil få full dose.

Tips: Kanylebeskyttelsen vil løsne automatisk i trinn 3 nedenfor.



### 3 Trekk ut injektorbeskyttelsen

- Hold godt i hoveddelen av pennen med én hånd. Rett kanylebeskyttelsen vekk fra deg selv og eventuelle andre.
- Bruk den andre hånden til å **trekke injektorbeskyttelsen (rillet del) i én rask bevegelse opp over kanylen**, til kanylen er helt dekket.
- **Kanylebeskyttelsen vil "sprette" av.**

Tips: **Ikke trykk** på den blå aktiveringsknappen samtidig.



#### 4 Kontroller at injektorbeskyttelsen er trukket ut riktig

- Kontroller at injektorbeskyttelsen er trukket helt ut. Du vil se et lite, rektangulært område ved siden av det ovale visningsvinduet. Dette er en sikkerhetslås.



#### 5 Kontroller væsken

- Se gjennom det ovale visningsvinduet. Væsken skal være klar og fargeløs.

**Bruk ikke denne pennen** dersom oppløsningen er uklar, farget eller inneholder flytende partikler. Luftboble(r) er normalt.

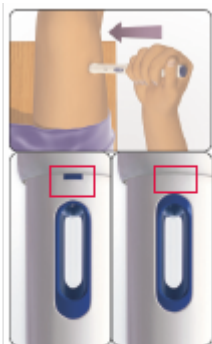
### C. Slik bruker du en Avonex penn



#### 1 Rengjør injeksjonsstedet

Hvis det er nødvendig kan du bruke en desinfeksjonsserviett til å rengjøre huden på injeksjonsstedet. La huden tørke.

Tips: Det beste stedet er øverst på yttersiden av låret.



#### 2 Sett Avonex penn mot huden

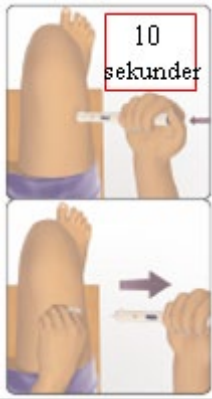
- Hold hoveddelen av pennen i rett vinkel mot injeksjonsstedet med den ene hånden. Sørg for at du kan se vinduene på pennen.

Tips: Vær forsiktig så du ikke trykker for tidlig på den blå aktiveringsknappen.

- Trykk hoveddelen av pennen bestemt ned på huden for å **frigjøre sikkerhetslåsen**.
- Kontroller at sikkerhetslåsen er frigjort. Det lille, rektangulære vinduet vil forsvinne. Avonex penn er nå klar til bruk.

Tips: Fortsett å holde pennen bestemt mot huden.

Sikkerhetslåsen er synlig.	Sikkerhetslåsen er frigjort.
----------------------------	------------------------------



### 3 Sett injeksjonen

- Trykk på den blå aktiveringsknappen med tommelen for å starte injeksjonen.

Du vil høre et "klikk" som tegn på at injeksjonen har startet.

**Ikke løft pennen vekk fra huden.**

- Fortsett å holde pennen mot huden og tell sakte i **10 hele sekunder**.
- Etter 10 sekunder trekker du pennen rett ut for å fjerne kanylen fra injeksjonsstedet.
- Trykk på injeksjonsstedet i noen sekunder. Tørk av eventuelt blod på injeksjonsstedet.



### 4 Bekreftelse på at injeksjonen er gitt

- **Kontroller det runde visningssvinduet.** Vinduet blir **gult** når hele dosen er gitt.
- Avonex penn skal ikke brukes om igjen. Den er kun til engangsbruk.



### 5 Håndtering av avfall

- Legg pennen på et flatt, hardt underlag.
- Tips: **Ikke hold i pennebeskytteren.** Du kan stikke deg på kanylen.
- Stikk kanylen rett inn i pennebeskytteren.
  - Trykk **hardt** til du hører et "klikk" for å forsegle kanylen. Det kan hende du må bruke begge hender. Når pennen er forseglet er det ingen fare for å skade seg.
  - Avfall skal kastes på forsvarlig måte. Lege, sykepleier eller apotek vil kunne gi deg informasjon om hvordan du skal kaste en brukt Avonex penn, for eksempel i en spesialbeholder for skarpe gjenstander. Følg alltid lokale retningslinjer.