

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

Koncentracija je 30 mikrogramov na 0,5 ml.

Po mednarodnem standardu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za interferon, 30 mikrogramov zdravila AVONEX vsebuje 6 milijonov i.e. protivirusne aktivnosti. Aktivnost po drugih standardih ni znana.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AVONEX je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- bolnikov z diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze (MS). V kliničnih študijah so to opisali kot dva ali več akutnih poslabšanj (relapsov) v preteklih treh letih, brez dokazov o postopnem napredovanju med relapsi; zdravilo AVONEX upočasnjuje napredovanje prizadetosti in zmanjšuje pogostnost relapsov.
- bolnikov, ki so doživeli en demielinizacijski napad z aktivnim vnetnim procesom, če je bil dovolj resen, da upravičuje zdravljenje z intravenoznimi kortikosteroidi, če so bile druge možne diagnoze izključene in če je bolnik uvrščen v visoko stopnjo tveganja, da se bo pri njem/njej razvila klinično jasna multipla skleroza (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih se je razvila napredujoča MS, je treba zdravljenje z zdravilom AVONEX prekiniti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Odrasli: Priporočeni odmerek za zdravljenje recidivno-remitentne MS je 30 mikrogramov (0,5 ml raztopine), injiciranih intramuskularno (i.m.) enkrat tedensko (glejte poglavje 6.6). Pri dajanju večjega odmerka (60 mikrogramov) enkrat tedensko se niso pokazale dodatne koristi.

Titriranje: Kot pomoč bolnikom pri zmanjševanju incidence in resnosti gripi podobnih simptomov (glejte poglavje 4.8), lahko ob uvedbi zdravljenja zdravilo titirate. Titriranje z uporabo napolnjene injekcijske brizge dosežete z uvedbo zdravljenja z večanjem odmerka po $\frac{1}{4}$ na teden, dokler v četrtem tednu ne dosežete polnega odmerka (30 mikrogramov/teden).

Alternativen načrt titriranja lahko dosežete tako, da zdravljenje začnete s približno $\frac{1}{2}$ odmerka zdravila AVONEX enkrat na teden, preden dosežete polni odmerek. Za ustrezno učinkovitost morate doseči odmerek 30 mikrogramov enkrat na teden in ga vzdrževati po obdobju začetnega titriranja.

Komplet za titriranje AVOSTARTCLIP je zasnovan samo za uporabo z napolnjeno injekcijsko brizgo. Uporablja se lahko za povečanje odmerka za $\frac{1}{4}$ ali $\frac{1}{2}$. Vsak pripomoček AVOSTARTCLIP lahko uporabite samo enkrat, nato pa ga je treba zavreči skupaj z morebitnim preostankom zdravila AVONEX v brizgi.

Za blaženje gripi podobnih simptomov, ki lahko nastopijo pri uporabi zdravila AVONEX, je priporočeno pred vsakim injiciranjem in 24 ur po vsakem injiciranju uporabljati antipiretični analgetik. Ti simptomi se navadno pojavljajo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila AVONEX pri otrocih in mladostnikih, starih 10 do 18 let, še nista bili popolnoma dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Varnost in učinkovitost zdravila AVONEX pri otrocih, mlajših od 10 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki: V klinične študije ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko ugotovili, če se ti odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Vendar pa na osnovi podatkov o izločanju učinkovine ni teoretičnega razloga za morebitne zahteve po prilagajanju odmerka pri starejših bolnikih.

Način uporabe

Mesto intramuskularnega injiciranja naj se spremeni vsak teden (glejte poglavje 5.3).

Zdravnik lahko predpiše uporabo 25 mm igle, dimenzije 25 G (gauge) tistim bolnikom, za katere je takšna igla za intramuskularno injiciranje ustrezna.

V tem trenutku ni znano, kako dolgo naj bi bolnike zdravili. Bolniki morajo biti klinično testirani po dveh letih zdravljenja. Dolgoročno zdravljenje mora zdravnik določiti pri vsakem posameznem bolniku posebej. Zdravljenje je potrebno prekiniti, če se pri bolniku razvije progresivna MS.

4.3 Kontraindikacije

- Pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivostno reakcijo na naravni ali rekombinantni interferon- β ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri bolnikih s prisotno hudo depresijo in/ali samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnost pri dajanju zdravila AVONEX je potrebna pri bolnikih s preteklimi ali trenutno prisotnimi depresivnimi motnjami, zlasti tistimi, ki so povezane s samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilna nagnjenja pogosteje pojavljajo pri populaciji bolnikov z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferona. Bolnikom, ki se zdravijo, naročite, naj zdravnika takoj obvestijo o vseh morebitnih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih.

Bolnike z depresijo morate med zdravljenjem skrbno spremljati in jih ustrezno zdraviti. Po potrebi tudi ukinite terapijo z zdravilom AVONEX (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravila AVONEX bolnikom z znano nagnjenostjo h krčem, kot tudi tistim, ki se zdravijo z antiepileptiki, še zlasti, če se njihove epilepsije z antiepileptiki ne da ustrezno obvladovati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost in natančno opazovanje sta potrebna pri dajanju zdravila AVONEX bolnikom z resnimi okvarami ledvic in jeter ter bolnikom z resno supresijo kostnega mozga.

Trombotična mikroangiopatija (TMA): Pri zdravljenju z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Avonex.

Nefrotski sindrom: Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma z različnimi osnovnimi nefropatijami, vključno s kolapsno fokalno segmentno glomerulosklerozo (FSGS - focal segmental glomerulosclerosis), boleznijo minimalnih sprememb (MCD - minimal change disease), membranoproliferativnim glomerulonefritsom (MPGN - membranoproliferative glomerulonephritis) in membransko glomerulopatijo (MGN - membranous glomerulopathy). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem in se lahko pojavijo še več let po zdravljenju z interferonom beta. Priporoča se periodično spremljanje zgodnjih znakov ali simptomov, npr. edema, proteinurije in okvarjenega delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ledvične bolezni večje. Zdravljenje nefrotskega sindroma je potrebno hitro začeti in razmisliti je potrebno o prenehanju zdravljenja z zdravilom AVONEX.

V okviru postmarketinških izkušenj (glejte poglavje 4.8) so pri uporabi interferona beta poročali o poškodbah jeter, vključno z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov v serumu, hepatitisom, avtoimunskim hepatitisom in jetrno odpovedjo. V nekaterih primerih so te reakcije nastopile v prisotnosti drugih zdravil, ki so jih že pred tem povezovali s poškodbami jeter. Možnosti aditivnega delovanja večih zdravil ali drugih hepatotoksičnih snovi (npr. alkohola) niso ugotovili. Bolnike morate spremljati, da ugotovite morebitne znake poškodbe jeter. Pri sočasni uporabi interferonov z drugimi zdravili, ki so bila povezana s poškodbami jeter, je potrebna previdnost.

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so npr. angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, je potrebno natančno opazovati, da se jim klinično stanje med zdravljenjem z zdravilom AVONEX ne poslabša. Gripi podobni simptomi, ki so povezani z zdravljenjem z zdravilom AVONEX, so lahko stresni za bolnike s srčnimi boleznimi.

Laboratorijske motnje so povezane z uporabo interferonov. Zato je med zdravljenjem z zdravilom AVONEX za spremljanje bolnikov z MS, poleg teh laboratorijskih testov, priporočeno opazovati še celotno in diferencialno belo krvno sliko, število trombocitov in teste krvne sestave, vključno s testi delovanja jeter. Za bolnike s supresijo kostnega mozga je včasih potrebno intenzivnejše spremljanje celotne krvne slike z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov.

Bolniki lahko razvijejo protitelesa za zdravilo AVONEX. Protitelesa pri nekaterih bolnikih zmanjšujejo aktivnost interferona beta-1a *in vitro* (nevtralizirajoča protitelesa). Nevtralizirajoča protitelesa so povezana z zmanjševanjem *in vivo* bioloških učinkov zdravila AVONEX in so lahko povezana z zmanjševanjem klinične učinkovitosti. Ocenjuje se, da je prag, pri katerem se začnejo proizvajati nevtralizirajoča protitelesa, dosežen po 12 mesecih zdravljenja. Nedavne klinične študije, pri katerih so se bolniki z zdravilom AVONEX zdravili do tri leta, kažejo, da približno 5 % do 8 % bolnikov razvije nevtralizirajoča protitelesa.

Uporaba različnih analiz, da bi odkrili serumska protitelesa za interferone, omejuje zmožnost za primerjavo antigenosti med različnimi zdravili.

V obdobju trženja so poročali o primerih nekroze na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Da se čim bolj zmanjša tveganje reakcij na mestu injiciranja, je treba bolnikom svetovati, naj uporabljajo aseptično tehniko injiciranja in menjavajo mesta injiciranja za vsak odmerek.

Postopek, s katerim si bolnik sam daje zdravilo, je treba redno preverjati, posebno pa, če so se pojavile reakcije na mestu injiciranja. Če se pri bolniku pojavi kakšna razpoka v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali izcejanje tekočine iz mesta injiciranja, je treba bolniku svetovati, naj se posvetuje s svojim zdravnikom. Ali je treba prekiniti zdravljenje po prvem pojavu nekroze na mestu injiciranja, je odvisno od obsega nekroze. Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje z zdravilom AVONEX, potem ko se je pojavila nekroza na mestu injiciranja, se izogibajte injiciranju zdravila AVONEX v prizadeti predel, dokler se ta povsem ne zaceli. Če se pojavi več lezij, spremenite mesto injiciranja ali prekinite zdravljenje, dokler se lezije ne zacelijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

Medsebojno delovanje zdravila AVONEX s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) ni bilo sistematično preučeno. Klinične študije kažejo, da bolniki z MS med relapsi lahko jemljejo zdravilo AVONEX in kortikosteroide ali ACTH.

Podatki kažejo, da interferoni zmanjšujejo aktivnost encimov, odvisnih od jetrnega citokroma P450, pri ljudeh in živalih. Ocenjen je bil učinek dajanja večjega odmerka zdravila AVONEX na odvisni metabolizem pri opicah. Sprememb pri presnovnih zmožnostih jeter ni bilo. Previdno je potrebno ravnati pri dajanju zdravila AVONEX v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in so za odstranitev v veliki meri odvisni od sistema jetrnega citokroma P450, npr. nekatere vrste antiepileptikov in antidepresivov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Številni podatki (več kot 1.000 izidov nosečnosti) iz registrov in na podlagi izkušenj iz obdobja po prihodu zdravila na trg ne kažejo povečanega tveganja za večje kongenitalne anomalije pri izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju ni natančno določeno, saj so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Na podlagi študij na živalih (glejte poglavje 5.3) obstaja možnost povečanega tveganja za spontani splav. Tveganja za spontani splav pri nosečnicah, ki so izpostavljene interferonu beta, na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče ustrezno oceniti, vendar pa podatki do sedaj ne kažejo povečanega tveganja.

Če je klinično potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Avonex med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki glede izločanja interferona beta-1a v materino mleko skupaj s kemijskimi/fiziološkimi lastnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izloča v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojence/otroke se ne pričakuje.

Zdravilo Avonex se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo visokih odmerkih so pri poskusnih živalih opazili anovulacijske in abortivne učinke (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o učinkih interferona beta-1a na plodnost moških ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila AVONEX na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Neželene reakcije centralnega živčnega sistema lahko pri občutljivih bolnikih nekoliko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Največja incidenca neželenih pojavov v zvezi s terapijo z zdravilom AVONEX je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi, o katerih so poročali najpogosteje, so mialgija, zvišana telesna temperatura, mrzlica, znojenje, astenija, glavobol in slabost. Titriranje zdravila AVONEX ob uvedbi zdravljenja je pokazalo zmanjšanje resnosti in incidence gripi podobnih simptomov. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraženi na začetku zdravljenja, z nadaljnjim zdravljenjem pa njihova pogostnost upada.

Po injiciranju se lahko pojavijo prehodni nevrološki simptomi, ki so lahko podobni poslabšanju oz. izbruhu multiple skleroze. Kadar koli v poteku zdravljenja lahko nastopijo tudi prehodne epizode oz. napadi hipertonijske in/ali hude mišične šibkosti, ki preprečujejo hotne gibe. Te epizode trajajo le nekaj časa - časovno so povezane z injiciranjem zdravila in se lahko ponovno pojavijo po kasnejših injiciranjih. V nekaterih primerih so ti simptomi združeni z gripi podobni simptomi.

Pogostnosti neželenih pojavov so izražene z enoto bolnikov-let, po naslednjih kategorijah:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$ bolnikov-let);
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov-let);
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnikov-let);
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ bolnikov-let);
- Zelo redki ($< 1/10.000$ bolnikov-let);
- Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolnik-čas je seštevek posameznih enot časa, ko je bil bolnik v študiji izpostavljen zdravilu AVONEX, preden je imel neželeni učinek. Na primer: rezultat 100 oseb-let bi lahko dobili pri 100 bolnikih, ki so bili zdravljeni eno leto, ali pri 200 bolnikih, ki so bili zdravljeni pol leta.

Neželjeni učinki, ki so jih razkrile študije (klinična preskušanja in opazovalne študije z dolžino spremljanja bolnikov od dveh do šestih let), in drugi neželeni učinki, opredeljeni v spontanah poročilih s tržišča, z neznano pogostnostjo, so navedeni v spodnji razpredelnici.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<p>Preiskave</p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>občasni</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število nevrofilcev, znižan hematokrit, povečana vsebnost kalija v krvi, povečana vsebnost dušika iz sečnine v krvi</p> <p>zmanjšano število trombocitov</p> <p>zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, nenormalni testi delovanja jeter</p>
<p>Srčne bolezni</p> <p><i>neznana</i></p>	<p>kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4), palpitacije, aritmija, tahikardija</p>
<p>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</p> <p><i>neznana</i></p> <p><i>redki</i></p>	<p>pancitopenija, trombocitopenija</p> <p>trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom*</p>
<p>Bolezni živčevja</p> <p><i>zelo pogosti</i></p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>glavobol²</p> <p>spastičnost mišic, hipestezija</p> <p>nevrološki simptomi, sinkopa³, hipertoniya, omotica, parestezije, napadi, migrena</p>
<p>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>redki</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>rinoreja</p> <p>dispneja</p> <p>pljučna arterijska hipertenzija[†]</p>

Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	bruhanje, driska, navzea ²
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i> <i>občasni</i> <i>neznana</i>	izpuščaj, povečano znojenje, kontuzija alopecija angionevrotski edem, pruritus, vezikularni izpuščaj, urtikarija, poslabšanje psoriaze
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>pogosti</i> <i>neznana</i>	mišični krči, bolečine v vratu, mialgija ² , artralgija, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, mišična togost, mišično-skeletna togost sistemski eritematozni lupus, mišična oslabelost, artritis
Bolezni sečil <i>redki</i>	nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)
Bolezni endokrinega sistema <i>neznana</i>	hipotiroidizem, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje <i>pogosti</i>	anoreksija
Infekcijske in parazitske bolezni <i>neznana</i>	absces na mestu injiciranja ¹
Žilne bolezni <i>pogosti</i> <i>neznana</i>	navali vročine vazodilatacija

<p>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</p> <p><i>zelo pogosti</i></p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>občasni</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>gripi podobni simptomi, pireksija², mrzlica², znojenje²</p> <p>bolečina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, astenija², bolečina, utrujenost², občutek neugodja, nočno znojenje</p> <p>pekoč občutek na mestu injiciranja</p> <p>reakcija na mestu injiciranja, vneto mesto injiciranja, celulitis na mestu injiciranja¹, nekroza na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, bolečina v prsih</p>
<p>Bolezni imunskega sistema</p> <p><i>neznana</i></p>	<p>anafilaktična reakcija, anafilaktični šok, preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja, urtikarija, izpuščaj, srbeč izpuščaj)</p>
<p>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</p> <p><i>neznana</i></p>	<p>jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4), hepatitis, avtoimunski hepatitis</p>
<p>Motnje reprodukcije in dojk</p> <p><i>občasni</i></p>	<p>metroragija, menoragija</p>
<p>Psihiatrične motnje</p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>depresija (glejte poglavje 4.4), nespečnost</p> <p>samomor, psihoza, anksioznost, zmedenost, čustvena nestabilnost</p>

*Označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta (glejte poglavje 4.4).

† Označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte *Pljučna arterijska hipertenzija* spodaj.

¹Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja zdravila, vključno z bolečino, vnetjem in zelo redkimi primeri abscesa ali celulitisa, pri katerih je lahko potreben kirurški poseg.

²Pogostnost pojavljanja je večja ob začetku zdravljenja.

³Po prejemu injekcije zdravila AVONEX lahko bolnik pade v nezavest (sinkopa). Običajno gre za enkratni pojav, navadno na začetku zdravljenja, ki se ne ponovi pri naslednjih injiciranjih zdravila.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah do vključno nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Pediatrična populacija

Omejeni podatki iz literature, kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do manj kot 18 let, ki dobivajo zdravilo AVONEX 30 mikrogramov i.m. enkrat na teden, skladen s tistim pri odraslih.

Informacije o varnosti, pridobljene na podlagi uporabe zdravila AVONEX kot aktivnega primerjalnega zdravila v 96-tedenskem odprtem randomiziranem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, starih od 10 let do manj kot 18 let (samo 10 % celotne študijske populacije < 13 let), kažejo, da so v skupini z zdravilom AVONEX (n = 72) poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so pogosti pri odrasli populaciji, kot o zelo pogostih pri pediatrični populaciji: mialgija, bolečine v okončinah, utrujenost in artralgiya.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika napotiti v bolnišnico na opazovanje in mu nuditi primerno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferoni, oznaka ATC: L03 AB07.

Interferoni so družina naravnih proteinov. Proizvajajo jih evkariontske celice kot odgovor na virusne okužbe in druge biološke povzročitelje. Interferoni so citokini, ki posredujejo pri antivirusnih, antiproliferacijskih in imunomodulacijskih aktivnostih. Poznamo tri glavne vrste interferonov: alfa, beta in gama. Interferoni alfa in beta so klasificirani kot interferoni tipa I, interferon gama pa je interferon tipa II. Čeprav se biološke aktivnosti teh interferonov prekrivajo, so med njimi jasne razlike. Razlikujejo se lahko tudi glede na mesto v celici, kjer poteka njihova sinteza.

Interferon beta proizvajajo različni tipi celic, med njimi tudi fibroblasti in makrofagi. Naravni interferon beta in zdravilo AVONEX (interferon beta-1a) sta glikozilirana in imata en N-vezani kompleksen ogljikohidratni del. Znano je, da lahko glikozilacija drugih proteinov vpliva na njuno stabilnost, aktivnost, bioporazdelitev in razpolovno dobo v krvi. Vendar pa učinki interferona beta, ki so odvisni od glikozilacije, niso v celoti določeni.

Mehanizem delovanja

Zdravilo AVONEX doseže svoj biološki učinek s tem, da se veže na specifične receptorje na površini človeških celic. Ta vezava sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, ki vodijo do izražanja številnih interferonsko povzročenih genskih produktov in označevalcev. Ti vključujejo MHC razreda I, protein Mx, 2' / 5' – oligoadenilat ligazo, β_2 mikroglobulin in neopterin. Nekatere od teh produktov so merili v frakcijah seruma in celičnih frakcijah krvi bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom AVONEX. Po enem samem intramuskularnem odmerku zdravila AVONEX so ostale ravni teh produktov v serumu povišane vsaj štiri dni in do enega tedna.

Ni znano, ali mehanizem delovanja zdravila AVONEX poteka pri MS na enak način, kot je opisano zgoraj, ker patofiziologija MS ni dobro pojasnjena.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinki liofiliziranega zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani v s placebom kontrolirani študiji, opravljeni na 301 bolniku (zdravilo AVONEX n=158, placebo n=143) s ponavljajočo se multiplo sklerozo, ki so v preteklih treh letih doživeli vsaj dva povratna napada nevrološke disfunkcije (relapsa) ali vsaj enim zagonom na leto pred vstopom v študijo, če je čas trajanja bolezni krajši od treh let. V klinično študijo so bili vključeni bolniki, ki so pri vstopu v študijo imeli EDSS od 1 do 3,5. Bolniki so v študiji, glede na njeno zasnovo, sodelovali različno dolgo; 150 bolnikov, zdravljenih z zdravilom AVONEX je pri študiji sodelovalo eno leto, 85 bolnikov pa je pri študiji sodelovalo dve leti. V študiji se je pri skupno 35 % s placebom zdravljenih bolnikov do konca drugega leta pojavilo napredovanje prizadetosti (po Kaplan-Meierjevi analizi preživetja). Napredovanje prizadetosti pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AVONEX, se je pojavilo pri 22 % bolnikov. Napredovanje prizadetosti se je merilo kot dvig na razširjeni lestvici prizadetosti (EDSS) za 1,0 točke. To stanje je moralo trajati vsaj šest mesecev. Pokazalo se je tudi zmanjšanje števila relapsov na leto za eno tretjino. Ta klinični učinek se je opazovalo po več kot enem letu zdravljenja.

Randomizirana, dvojno slepa študija primerjave odmerkov, pri kateri sta sodelovala 802 bolnika s ponavljajočo se MS (zdravilo AVONEX 30 mikrogramov n=402, zdravilo AVONEX 60 mikrogramov n=400) pri kliničnih in splošnih MRI parametrih ni pokazala statistično pomembnih razlik ali trendov med 30 mikrogramskimi in 60 mikrogramskimi odmerki zdravila AVONEX.

Učinki zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani tudi na randomizirani, dvojno slepi študiji, opravljeni na 383 bolnikih (zdravilo AVONEX n=193, placebo n=190), z enim demielinizirajočim napadom, povezanim z vsaj dvema kompatibilnima možganskima MRI poškodbama. Pri skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom AVONEX, so opazili zmanjšanje tveganja drugega dogodka. Viden je bil tudi učinek na MRI parametre. Ocenjeno tveganje drugega dogodka je bilo 50 % v treh letih in 39 % v dveh letih za bolnike, zdravljene s placebom, in 35 % (tri leta) ter 21 % (2 leti) za bolnike, zdravljene z zdravilom AVONEX. V post hoc analizi se je pri bolnikih z osnovno mejo MRI z vsaj enim Gd-stopnjevanjem poškodb in devetimi T2 poškodbami pokazala 56 % možnost drugega napada pri bolnikih, zdravljenih s placebom, in 21 % možnost drugega napada pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AVONEX. Učinek zgodnjega zdravljenja z zdravilom AVONEX niti v tej podskupini z visokim tveganjem ni znan, saj je bila študija namenjena predvsem ocenjevanju časa do drugega napada, ne pa dolgoročnega razvoja bolezni. Nadalje, trenutno ne obstaja nobena dobro osnovana definicija bolnika z visokim tveganjem, čeprav bolj konzervativen pristop dovoljuje vsaj devet T2 hiperintenzivnih poškodb pri prvem pregledu in vsaj eno novo T2 ali eno novo Gd-stopnjevano poškodbo na naslednjem pregledu, ki mora biti opravljen vsaj tri mesece po prvem pregledu. V vsakem primeru pa pride zdravljenje v poštev le za bolnike, razvrščene v razred z visokim tveganjem.

Pediatrična populacija

Malo podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila AVONEX 15 mikrogramov i.m. enkrat na teden (n = 8) v primerjavi z bolniki brez zdravljenja (n = 8) s 4-letnim spremljanjem je pokazalo rezultate, ki so podobni kot pri odraslih, čeprav se je stopnja na lestvici EDSS pri zdravljeni skupini v 4 letih spremljanja zvišala, kar kaže na napredovanje bolezni. Neposredna primerjava z odmerki, ki se trenutno priporočajo za odrasle, ni na voljo.

Zdravilo AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje so proučevali kot aktivno primerjalno zdravilo v dveh nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih, starih 10 let do manj kot 18 let, z recidivno-reminentno multiplo sklerozo (glejte poglavje 4.2).

V odprtem randomiziranem preskušanju, nadzorovanem z aktivnim zdravilom, je bilo 150 udeležencev naključno razporejenih v razmerju 1 : 1 v skupino za zdravljenje z dimetilfumaratom,

danim peroralno v odmerku 240 mg dvakrat na dan, ali zdravilom AVONEX, danim z intramuskularnim injiciranjem (i.m.) 30 µg enkrat na teden 96 tednov.

V ITT populaciji je zdravljenje z dimetilfumaratom povzročilo večji delež bolnikov brez novih ali na novo zvečanih T2 hiperintenzivnih lezij v 96. tednu v primerjavi z zdravilom AVONEX [12,8 % pri zdravljenju z dimetilfumaratom v primerjavi z 2,8 % pri zdravljenju z zdravilom AVONEX].

V dvojno slepi, dvojno zakriti študiji, nadzorovani z aktivnim zdravilom, je bilo 215 udeležencev naključno razporejenih v skupino za zdravljenje s peroralnim fingolimodom (0,5 mg enkrat na dan ali 0,25 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso ≤ 40 kg) ali zdravilom AVONEX 30 µg i.m. enkrat na teden do 24 mesecev.

Primarni opazovani dogodek, in sicer prilagojena letna stopnja recidivov (ARR - annualized relapse rate) v 96. tednu, je bila značilno manjša pri bolnikih, zdravljenih s fingolimodom (0,122), v primerjavi z bolniki, ki so dobili zdravilo AVONEX (0,675), kar predstavlja 81,9 % relativno zmanjšanje ARR ($p < 0,001$).

V celoti gledano se je varnostni profil pri bolnikih, ki so v dveh kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo AVONEX, kvalitativno ujemal s tistim, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil zdravila AVONEX je bil preučen posredno, z analizo, ki je merila protivirusno aktivnost interferonov. Omejitev te analize je, da je sicer občutljiva na interferon, vendar ne na specifičnost interferona beta. Alternativne tehnike analize niso dovolj občutljive.

Po intramuskularni aplikaciji zdravila AVONEX doseže serumska protivirusna aktivnost vrh med 5 in 15 urami po odmerku in upada z razpolovnim časom približno 10 ur. Ob ustreznem upoštevanju hitrosti absorpcije z mesta injiciranja znaša izračunana biološka uporabnost približno 40 %. Brez takšnega upoštevanja je izračunana biološka uporabnost večja. Intramuskularnega injiciranja ne smemo zamenjati s subkutanim.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogeneza: o karcinogenosti interferona beta-1a pri ljudeh in živalih ni na voljo nobenih podatkov.

Kronična toksičnost: v 26-tedenski študiji toksičnosti s ponavljajočimi odmerki so opicam Rhesus enkrat tedensko intramuskularno dajali zdravilo, v kombinaciji z drugim imunomodulatorjem, anti CD40 ligand monoklonskim protitelesom. Rezultati študije kažejo, da ni imunskega odziva na interferon beta-1a, niti se niso pokazali znaki toksičnosti.

Lokalna toleranca: intramuskularna iritacija pri živalih po večkratni aplikaciji zdravila na isto mesto ni bila določena.

Mutagenesa: izvedeno je bilo malo število testov mutageneze, vendar so ti pomembni. Rezultati so bili negativni.

Vpliv na plodnost: študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo visokih odmerkih so pri poskusnih živalih opazili anovulacijske in abortivne učinke. Tudi druge vrste interferonov alfa in beta kažejo podobne, od odmerka odvisne učinke na plodnost. Teratogenih učinkov in vpliva na razvoj fetusa ni bilo moč opaziti, a informacije, ki so na voljo o učinkih interferona beta-1a v perinatalnem in postnatalnem obdobju, so skope.

Podatkov o učinku interferona beta-1a na plodnost moških ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina
argininijev klorid
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

NE ZAMRZUJTE.

Zdravilo AVONEX lahko do teden dni shranjujete pri sobni temperaturi (med 15 °C in 30 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini (zaprt plastičen ovoj) za zagotovitev zaščite pred svetlobo (glejte poglavje 6.5).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml napolnjena steklena injekcijska brizga (tip I) s pokrovčkom, zapečatenim pred odpiranjem, in batnim zamaškom (bromobutil), ki vsebuje 0,5 ml raztopine.

Velikost pakiranja: škatla s štirimi ali dvanajstimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami po 0,5 ml. Vsaka injekcijska brizga je zapakirana v zaprtem plastičnem ovoju, ki vsebuje tudi eno injekcijsko iglo za intramuskularno uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo AVONEX je na voljo kot raztopina, pripravljena za injiciranje, v napolnjeni injekcijski brizgi.

Ko zdravilo AVONEX postavite iz hladilnika, napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj približno 30 minut, da se segreje do sobne temperature (15 °C do 30 °C).

Ne uporabljajte zunanjih virov toplote, npr. vroče vode, za segrevanje zdravila AVONEX 30 mikrogramov raztopina za injiciranje.

Če raztopina za injiciranje vsebuje delce snovi ali je kakršne koli druge barve, razen brezbarvna, napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti. Priložena je injekcijska igla za intramuskularno injiciranje. Raztopina ne vsebuje sredstev za konzerviranje. Vsaka napolnjena injekcijska brizga zdravila AVONEX vsebuje samo en odmerek. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. marec 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik za enkratno uporabo vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 0,5 ml raztopine.

Koncentracija je 30 mikrogramov na 0,5 ml.

Po mednarodnem standardu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za interferon, 30 mikrogramov zdravila AVONEX vsebuje 6 milijonov i.e. protivirusne aktivnosti. Aktivnost po drugih standardih ni znana.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AVONEX je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- bolnikov z diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze (MS). V kliničnih študijah so to opisali kot dva ali več akutnih poslabšanj (relapsov) v preteklih treh letih, brez dokazov o postopnem napredovanju med relapsi; zdravilo AVONEX upočasnjuje napredovanje prizadetosti in zmanjšuje pogostnost relapsov.
- bolnikov, ki so doživeli en demielinizacijski napad z aktivnim vnetnim procesom, če je bil dovolj resen, da upravičuje zdravljenje z intravenoznimi kortikosteroidi, če so bile druge možne diagnoze izključene in če je bolnik uvrščen v visoko stopnjo tveganja, da se bo pri njem/njej razvila klinično jasna multipla skleroza (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih se je razvila napredujoča MS, je treba zdravljenje z zdravilom AVONEX prekiniti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Odrasli: Priporočeni odmerek za zdravljenje recidivno-remitentne MS je 30 mikrogramov (0,5 ml raztopine), injiciranih intramuskularno (i.m.) enkrat tedensko (glejte poglavje 6.6). Pri dajanju večjega odmerka (60 mikrogramov) enkrat tedensko se niso pokazale dodatne koristi.

Titriranje: Kot pomoč bolnikom pri zmanjševanju incidence in resnosti gripi podobnih simptomov (glejte poglavje 4.8), lahko ob uvedbi zdravljenja zdravilo titirate. Titriranje z uporabo napolnjene injekcijske brizge dosežete z uvedbo zdravljenja z večanjem odmerka po $\frac{1}{4}$ na teden, dokler v četrtem tednu ne dosežete polnega odmerka (30 mikrogramov/teden).

Alternativen načrt titriranja lahko dosežete tako, da zdravljenje začnete s približno $\frac{1}{2}$ odmerka zdravila AVONEX enkrat na teden, preden dosežete polni odmerek. Za ustrezno učinkovitost morate doseči odmerek 30 mikrogramov enkrat na teden in ga vzdrževati po obdobju začetnega titriranja. Ko dosežete celotni odmerek, lahko začne bolnik uporabljati napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN.

Za blaženje gripi podobnih simptomov, ki lahko nastopijo pri uporabi zdravila AVONEX, je priporočeno pred vsakim injiciranjem in 24 ur po vsakem injiciranju uporabljati antipiretični analgetik. Ti simptomi se navadno pojavljajo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila AVONEX pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 18 let, še nista bili popolnoma dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Varnost in učinkovitost zdravila AVONEX pri otrocih, mlajših od 10 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki: V klinične študije ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko ugotovili, če se ti odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Vendar pa na osnovi podatkov o izločanju učinkovine ni teoretičnega razloga za morebitne zahteve po prilagajanju odmerka pri starejših bolnikih.

Način uporabe

V tem trenutku ni znano, kako dolgo naj bi bolnike zdravili. Bolniki morajo biti klinično testirani po dveh letih zdravljenja. Dolgoročno zdravljenje mora zdravnik določiti pri vsakem posameznem bolniku posebej. Zdravljenje je potrebno prekiniti, če se pri bolniku razvije progresivna MS.

AVONEX PEN je napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, ki ga je dovoljeno uporabljati samo po ustreznem usposabljanju.

Priporočeno mesto intramuskularnega injiciranja z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika AVONEX PEN je zgornja, zunanja stegenska mišica. Mesto injiciranja je potrebno zamenjati vsak teden.

Za dajanje zdravila AVONEX z napolnjenim injekcijskim peresnikom AVONEX PEN upoštevajte napotke v navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivostno reakcijo na naravni ali rekombinantni interferon- β ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri bolnikih s prisotno hudo depresijo in/ali samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnost pri dajanju zdravila AVONEX je potrebna pri bolnikih s preteklimi ali trenutno prisotnimi depresivnimi motnjami, zlasti tistimi, ki so povezane s samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilna nagnjenja pogosteje pojavljajo pri populaciji bolnikov z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferona. Bolnikom, ki se zdravijo, naročite, naj zdravnika takoj obvestijo o vseh morebitnih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih.

Bolnike z depresijo morate med zdravljenjem skrbno spremljati in jih ustrezno zdraviti. Po potrebi tudi ukinite terapijo z zdravilom AVONEX (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravila AVONEX bolnikom z znano nagnjenostjo h krčem, kot tudi tistim, ki se zdravijo z antiepileptiki, še zlasti, če se njihove epilepsije z antiepileptiki ne da ustrezno obvladovati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost in natančno opazovanje sta potrebna pri dajanju zdravila AVONEX bolnikom z resnimi okvarami ledvic in jeter ter bolnikom z resno supresijo kostnega mozga.

Trombotična mikroangiopatija (TMA): Pri zdravljenju z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Avonex.

Nefrotski sindrom: Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma z različnimi osnovnimi nefropatijami, vključno s kolapsno fokalno segmentno glomerulosklerozo (FSGS - focal segmental glomerulosclerosis), boleznijo minimalnih sprememb (MCD - minimal change disease), membranoproliferativnim glomerulonefritsom (MPGN - membranoproliferative glomerulonephritis) in membransko glomerulopatijo (MGN - membranous glomerulopathy). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem in se lahko pojavijo še več let po zdravljenju z interferonom beta. Priporoča se periodično spremljanje zgodnjih znakov ali simptomov, npr. edema, proteinurije in okvarjenega delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ledvične bolezni večje. Zdravljenje nefrotskega sindroma je potrebno hitro začeti in razmisliti je potrebno o prenehanju zdravljenja z zdravilom AVONEX.

V okviru postmarketinških izkušenj (glejte poglavje 4.8) so pri uporabi interferona beta poročali o poškodbah jeter, vključno z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov v serumu, hepatitisom, avtoimunskim hepatitisom in jetrno odpovedjo. V nekaterih primerih so te reakcije nastopile v prisotnosti drugih zdravil, ki so jih že pred tem povezovali s poškodbami jeter. Možnosti aditivnega delovanja večih zdravil ali drugih hepatotoksičnih snovi (npr. alkohola) niso ugotovili. Bolnike morate spremljati, da ugotovite morebitne znake poškodbe jeter. Pri sočasni uporabi interferonov z drugimi zdravili, ki so bila povezana s poškodbami jeter, je potrebna previdnost.

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so npr. angina pektoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, je potrebno natančno opazovati, da se jim klinično stanje med zdravljenjem z zdravilom AVONEX ne poslabša. Gripi podobni simptomi, ki so povezani z zdravljenjem z zdravilom AVONEX, so lahko stresni za bolnike s srčnimi boleznimi.

Laboratorijske motnje so povezane z uporabo interferonov. Zato je med zdravljenjem z zdravilom AVONEX za spremljanje bolnikov z MS, poleg teh laboratorijskih testov, priporočeno opazovati še celotno in diferencialno belo krvno sliko, število trombocitov in teste krvne sestave, vključno s testi delovanja jeter. Za bolnike s supresijo kostnega mozga je včasih potrebno intenzivnejše spremljanje celotne krvne slike z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov.

Bolniki lahko razvijejo protitelesa za zdravilo AVONEX. Protitelesa pri nekaterih bolnikih zmanjšujejo aktivnost interferona beta-1a *in vitro* (nevtralizirajoča protitelesa). Nevtralizirajoča protitelesa so povezana z zmanjševanjem *in vivo* bioloških učinkov zdravila AVONEX in so lahko povezana z zmanjševanjem klinične učinkovitosti. Ocenjuje se, da je prag, pri katerem se začnejo proizvajati nevtralizirajoča protitelesa, dosežen po 12 mesecih zdravljenja. Nedavne klinične študije, pri katerih so se bolniki z zdravilom AVONEX zdravili do tri leta, kažejo, da približno 5 % do 8 % bolnikov razvije nevtralizirajoča protitelesa.

Uporaba različnih analiz, da bi odkrili serumska protitelesa za interferone, omejuje zmožnost za primerjavo antigenosti med različnimi zdravili.

V obdobju trženja so poročali o primerih nekroze na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Da se čim bolj zmanjša tveganje reakcij na mestu injiciranja, je treba bolnikom svetovati, naj uporabljajo aseptično tehniko injiciranja in menjavajo mesta injiciranja za vsak odmerek.

Postopek, s katerim si bolnik sam daje zdravilo, je treba redno preverjati, posebno pa, če so se pojavile reakcije na mestu injiciranja. Če se pri bolniku pojavi kakšna razpoka v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali izcejanje tekočine iz mesta injiciranja, je treba bolniku svetovati, naj se posvetuje s svojim zdravnikom. Ali je treba prekiniti zdravljenje po prvem pojavu nekroze na mestu injiciranja, je odvisno od obsega nekroze. Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje z zdravilom AVONEX, potem ko se je pojavila nekroza na mestu injiciranja, se izogibajte injiciranju zdravila AVONEX v prizadeti predel, dokler se ta povsem ne zaceli. Če se pojavi več lezij, spremenite mesto injiciranja ali prekinite zdravljenje, dokler se lezije ne zacelijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

Medsebojno delovanje zdravila AVONEX s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) ni bilo sistematično preučeno. Klinične študije kažejo, da bolniki z MS med relapsi lahko jemljejo zdravilo AVONEX in kortikosteroide ali ACTH.

Podatki kažejo, da interferoni zmanjšujejo aktivnost encimov, odvisnih od jetrnega citokroma P450, pri ljudeh in živalih. Ocenjen je bil učinek dajanja večjega odmerka zdravila AVONEX na od P450 odvisni metabolizem pri opicah. Sprememb pri presnovnih zmožnostih jeter ni bilo. Previdno je potrebno ravnati pri dajanju zdravila AVONEX v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in so za odstranitev v veliki meri odvisni od sistema jetrnega citokroma P450, npr. nekatere vrste antiepileptikov in antidepresivov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Številni podatki (več kot 1.000 izidov nosečnosti) iz registrov in na podlagi izkušenj iz obdobja po prihodu zdravila na trg ne kažejo povečanega tveganja za večje kongenitalne anomalije pri izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju ni natančno določeno, saj so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Na podlagi študij na živalih (glejte poglavje 5.3) obstaja možnost povečanega tveganja za spontani splav. Tveganja za spontani splav pri nosečnicah, ki so izpostavljene interferonu beta, na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče ustrezno oceniti, vendar pa podatki do sedaj ne kažejo povečanega tveganja.

Če je klinično potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Avonex med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki glede izločanja interferona beta-1a v materino mleko skupaj s kemijskimi/fiziološkimi lastnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izloča v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojence/otroke se ne pričakuje.

Zdravilo Avonex se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo visokih odmerkih so pri poskusnih živalih opazili anovulacijske in abortivne učinke (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o učinkih interferona beta-1a na plodnost moških ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila AVONEX na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Neželene reakcije centralnega živčnega sistema lahko pri občutljivih bolnikih nekoliko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Največja incidenca neželenih pojavov v zvezi s terapijo z zdravilom AVONEX je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi, o katerih so poročali najpogosteje, so mialgija, zvišana telesna temperatura, mrzlica, znojenje, astenija, glavobol in slabost. Titriranje zdravila AVONEX ob uvedbi zdravljenja je pokazalo zmanjšanje resnosti in incidence gripi podobnih simptomov. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraženi na začetku zdravljenja, z nadaljnjim zdravljenjem pa njihova pogostnost upada.

Po injiciranju se lahko pojavijo prehodni nevrološki simptomi, ki so lahko podobni poslabšanju oz. izbruhu multiple skleroze. Kadar koli v poteku zdravljenja lahko nastopijo tudi prehodne epizode oz. napadi hipertonijske in/ali hude mišične šibkosti, ki preprečujejo hotne gibe. Te epizode trajajo le nekaj časa - časovno so povezane z injiciranjem zdravila in se lahko ponovno pojavijo po kasnejših injiciranjih. V nekaterih primerih so ti simptomi združeni z gripi podobni simptomi.

Pogostnosti neželenih pojavov so izražene z enoto bolnikov-let, po naslednjih kategorijah:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$ bolnikov-let);

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov-let);

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnikov-let);

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ bolnikov-let);

Zelo redki ($< 1/10.000$ bolnikov-let);

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolnik-čas je seštevek posameznih enot časa, ko je bil bolnik v študiji izpostavljen zdravilu AVONEX, preden je imel neželeni učinek. Na primer: rezultat 100 oseb-let bi lahko dobili pri 100 bolnikih, ki so bili zdravljeni eno leto, ali pri 200 bolnikih, ki so bili zdravljeni pol leta.

Neželjeni učinki, ki so jih razkrile študije (klinična preskušanja in opazovalne študije z dolžino spremljanja bolnikov od dveh do šestih let), in drugi neželeni učinki, opredeljeni v spontanah poročilih s tržišča, z neznano pogostnostjo, so navedeni v spodnji razpredelnici.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<p>Preiskave</p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>občasni</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število nevrofilcev, znižan hematokrit, povečana vsebnost kalija v krvi, povečana vsebnost dušika iz sečnine v krvi</p> <p>zmanjšano število trombocitov</p> <p>zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, nenormalni testi delovanja jeter</p>
<p>Srčne bolezni</p> <p><i>neznana</i></p>	<p>kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4), palpitacije, aritmija, tahikardija</p>
<p>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</p> <p><i>neznana</i></p> <p><i>redki</i></p>	<p>pancitopenija, trombocitopenija</p> <p>trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom*</p>
<p>Bolezni živčevja</p> <p><i>zelo pogosti</i></p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>glavobol²</p> <p>spastičnost mišic, hipestezija</p> <p>nevrološki simptomi, sinkopa³, hipertonijska, omotica, parestezije, napadi, migrena</p>
<p>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>redki</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>rinoreja</p> <p>dispneja</p> <p>pljučna arterijska hipertenzija[†]</p>

Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	bruhanje, driska, navzea ²
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i> <i>občasni</i> <i>neznana</i>	izpuščaj, povečano znojenje, kontuzija alopecija angionevrotski edem, pruritus, vezikularni izpuščaj, urtikarija, poslabšanje psoriaze
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>pogosti</i> <i>neznana</i>	mišični krči, bolečine v vratu, mialgija ² , artralgiya, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, mišična togost, mišično-skeletna togost sistemski eritematozni lupus, mišična oslabelost, artritis
Bolezni sečil <i>redki</i>	nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)
Bolezni endokrinega sistema <i>neznana</i>	hipotiroidizem, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje <i>pogosti</i>	anoreksija
Infekcijske in parazitske bolezni <i>neznana</i>	absces na mestu injiciranja ¹
Žilne bolezni <i>pogosti</i> <i>neznana</i>	navali vročine vazodilatacija

<p>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</p> <p><i>zelo pogosti</i></p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>občasni</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>gripi podobni simptomi, pireksija², mrzlica², znojenje²</p> <p>bolečina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, astenija², bolečina, utrujenost², občutek neugodja, nočno znojenje</p> <p>pekoč občutek na mestu injiciranja</p> <p>reakcija na mestu injiciranja, vneto mesto injiciranja, celulitis na mestu injiciranja¹, nekroza na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, bolečina v prsih</p>
<p>Bolezni imunskega sistema</p> <p><i>neznana</i></p>	<p>anafilaktična reakcija, anafilaktični šok, preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja, urtikarija, izpuščaj, srbeč izpuščaj)</p>
<p>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</p> <p><i>neznana</i></p>	<p>jetna odpoved (glejte poglavje 4.4), hepatitis, avtoimunski hepatitis</p>
<p>Motnje reprodukcije in dojk</p> <p><i>občasni</i></p>	<p>metroragija, menoragija</p>
<p>Psihiatrične motnje</p> <p><i>pogosti</i></p> <p><i>neznana</i></p>	<p>depresija (glejte poglavje 4.4), nespečnost</p> <p>samomor, psihoza, anksioznost, zmedenost, čustvena nestabilnost</p>

*Označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta (glejte poglavje 4.4).

† Označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte *Pljučna arterijska hipertenzija* spodaj.

¹Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja zdravila, vključno z bolečino, vnetjem in zelo redkimi primeri abscesa ali celulitisa, pri katerih je lahko potreben kirurški poseg.

²Pogostnost pojavljanja je večja ob začetku zdravljenja.

³Po prejemu injekcije zdravila AVONEX lahko bolnik pade v nezavest (sinkopa). Običajno gre za enkratni pojav, navadno na začetku zdravljenja, ki se ne ponovi pri naslednjih injiciranjih zdravila.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah do vključno nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Pediatrična populacija

Omejeni podatki iz literature, kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do manj kot 18 let, ki dobivajo zdravilo AVONEX 30 mikrogramov i.m. enkrat na teden, skladen s tistim pri odraslih.

Informacije o varnosti, pridobljene na podlagi uporabe zdravila AVONEX kot aktivnega primerjalnega zdravila v 96-tedenskem odprtem randomiziranem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, starih od 10 let do manj kot 18 let (samo 10 % celotne študijske populacije < 13 let), kažejo, da so v skupini z zdravilom AVONEX (n = 72) poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so pogosti pri odrasli populaciji, kot o zelo pogostih pri pediatrični populaciji: mialgija, bolečine v okončinah, utrujenost in artralgiya.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika napotiti v bolnišnico na opazovanje in mu nuditi primerno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferoni, oznaka ATC: L03 AB07.

Interferoni so družina naravnih proteinov. Proizvajajo jih evkariontske celice kot odgovor na virusne okužbe in druge biološke povzročitelje. Interferoni so citokini, ki posredujejo pri antivirusnih, antiproliferacijskih in imunomodulacijskih aktivnostih. Poznamo tri glavne vrste interferonov: alfa, beta in gama. Interferoni alfa in beta so klasificirani kot interferoni tipa I, interferon gama pa je interferon tipa II. Čeprav se biološke aktivnosti teh interferonov prekrivajo, so med njimi jasne razlike. Razlikujejo se lahko tudi glede na mesto v celici, kjer poteka njihova sinteza.

Interferon beta proizvajajo različni tipi celic, med njimi tudi fibroblasti in makrofagi. Naravni interferon beta in zdravilo AVONEX (interferon beta-1a) sta glikozilirana in imata en N-vezan kompleksen ogljikohidratni del. Znano je, da lahko glikozilacija drugih proteinov vpliva na njuno stabilnost, aktivnost, bioporazdelitev in razpolovno dobo v krvi. Vendar pa učinki interferona beta, ki so odvisni od glikozilacije, niso v celoti določeni.

Mehanizem delovanja

Zdravilo AVONEX doseže svoj biološki učinek s tem, da se veže na specifične receptorje na površini človeških celic. Ta vezava sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, ki vodijo do izražanja številnih interferonsko povzročenih genskih produktov in označevalcev. Ti vključujejo MHC razreda I, protein Mx, 2' / 5' – oligoadenilat ligazo, β_2 mikroglobulin in neopterin. Nekatere od teh produktov so merili v frakcijah seruma in celičnih frakcijah krvi bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom AVONEX. Po enem samem intramuskularnem odmerku zdravila AVONEX so ostale ravni teh produktov v serumu povišane vsaj štiri dni in do enega tedna.

Ni znano, ali mehanizem delovanja zdravila AVONEX poteka pri MS na enak način, kot je opisano zgoraj, ker patofiziologija MS ni dobro pojasnjena.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinki liofiliziranega zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani v s placebom kontrolirani študiji, opravljeni na 301 bolniku (zdravilo AVONEX n=158, placebo n=143) s ponavljajočo se multiplo sklerozo, ki so v preteklih treh letih doživeli vsaj dva povratna napada nevrološke disfunkcije (relapsa) ali vsaj enim zagonom na leto pred vstopom v študijo, če je čas trajanja bolezni krajši od treh let. V klinično študijo so bili vključeni bolniki, ki so pri vstopu v študijo imeli EDSS od 1 do 3,5. Bolniki so v študiji, glede na njeno zasnovo, sodelovali različno dolgo; 150 bolnikov, zdravljenih z zdravilom AVONEX je pri študiji sodelovalo eno leto, 85 bolnikov pa je pri študiji sodelovalo dve leti. V študiji se je pri skupno 35 % s placebom zdravljenih bolnikov do konca drugega leta pojavilo napredovanje prizadetosti (po Kaplan-Meierjevi analizi preživetja). Napredovanje prizadetosti pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AVONEX, se je pojavilo pri 22 % bolnikov. Napredovanje prizadetosti se je merilo kot dvig na razširjeni lestvici prizadetosti (EDSS) za 1,0 točke. To stanje je moralo trajati vsaj šest mesecev. Pokazalo se je tudi zmanjšanje števila relapsov na leto za eno tretjino. Ta klinični učinek se je opazovalo po več kot enem letu zdravljenja.

Randomizirana, dvojno slepa študija primerjave odmerkov, pri kateri sta sodelovala 802 bolnika s ponavljajočo se MS (zdravilo AVONEX 30 mikrogramov n=402, zdravilo AVONEX 60 mikrogramov n=400) pri kliničnih in splošnih MRI parametrih ni pokazala statistično pomembnih razlik ali trendov med 30 mikrogramskimi in 60 mikrogramskimi odmerki zdravila AVONEX.

Učinki zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani tudi na randomizirani, dvojno slepi študiji, opravljeni na 383 bolnikih (zdravilo AVONEX n=193, placebo n=190), z enim demielinizirajočim napadom, povezanim z vsaj dvema kompatibilnima možganskima MRI poškodbama. Pri skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom AVONEX, so opazili zmanjšanje tveganja drugega dogodka. Viden je bil tudi učinek na MRI parametre. Ocenjeno tveganje drugega dogodka je bilo 50 % v treh letih in 39 % v dveh letih za bolnike, zdravljen s placebom, in 35 % (tri leta) ter 21 % (2 leti) za bolnike, zdravljen z zdravilom AVONEX. V post hoc analizi se je pri bolnikih z osnovno mejo MRI z vsaj enim Gd-stopnjevanjem poškodb in devetimi T2 poškodbami pokazala 56 % možnost drugega napada pri bolnikih, zdravljenih s placebom, in 21 % možnost drugega napada pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AVONEX. Učinek zgodnjega zdravljenja z zdravilom AVONEX niti v tej podskupini z visokim tveganjem ni znan, saj je bila študija namenjena predvsem ocenjevanju časa do drugega napada, ne pa dolgoročnega razvoja bolezni. Nadalje, trenutno ne obstaja nobena dobro osnovana definicija bolnika z visokim tveganjem, čeprav bolj konzervativen pristop dovoljuje vsaj devet T2 hiperintenzivnih poškodb pri prvem pregledu in vsaj eno novo T2 ali eno novo Gd-stopnjevano poškodbo na naslednjem pregledu, ki mora biti opravljen vsaj tri mesece po prvem pregledu. V vsakem primeru pa pride zdravljenje v pošteve le za bolnike, razvrščene v razred z visokim tveganjem.

Pediatrična populacija

Malo podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila AVONEX 15 mikrogramov i.m. enkrat na teden (n = 8) v primerjavi z bolniki brez zdravljenja (n = 8) s 4-letnim spremljanjem je pokazalo rezultate, ki so podobni kot pri odraslih, čeprav se je stopnja na lestvici EDSS pri zdravljeni skupini v 4 letih spremljanja zvišala, kar kaže na napredovanje bolezni. Neposredna primerjava z odmerki, ki se trenutno priporočajo za odrasle, ni na voljo.

Zdravilo AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje so proučevali kot aktivno primerjalno zdravilo v dveh nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih, starih 10 let do manj kot 18 let z recidivno-reminentno multiplo sklerozo (glejte poglavje 4.2).

V odprtem randomiziranem preskušanju, nadzorovanem z aktivnim zdravilom, je bilo 150 udeležencev naključno razporejenih v razmerju 1 : 1 v skupino za zdravljenje z dimetilfumaratom,

danim peroralno v odmerku 240 mg dvakrat na dan, ali zdravilom AVONEX, danim z intramuskularnim injiciranjem (i.m.) 30 µg enkrat na teden 96 tednov.

V ITT populaciji je zdravljenje z dimetilfumaratom povzročilo večji delež bolnikov brez novih ali na novo zvečanih T2 hiperintenzivnih lezij v 96. tednu v primerjavi z zdravilom AVONEX [12,8 % pri zdravljenju z dimetilfumaratom v primerjavi z 2,8 % pri zdravljenju z zdravilom AVONEX].

V dvojno slepi, dvojno zakriti študiji, nadzorovani z aktivnim zdravilom, je bilo 215 udeležencev naključno razporejenih v skupino za zdravljenje s peroralnim fingolimodom (0,5 mg enkrat na dan ali 0,25 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso ≤ 40 kg) ali zdravilom AVONEX 30 µg i.m. enkrat na teden do 24 mesecev.

Primarni opazovani dogodek, in sicer prilagojena letna stopnja recidivov (ARR - annualized relapse rate) v 96. tednu, je bila značilno manjša pri bolnikih, zdravljenih s fingolimodom (0,122), v primerjavi z bolniki, ki so dobili zdravilo AVONEX (0,675), kar predstavlja 81,9 % relativno zmanjšanje ARR ($p < 0,001$).

V celoti gledano se je varnostni profil pri bolnikih, ki so v dveh kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo AVONEX, kvalitativno ujemal s tistim, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil zdravila AVONEX je bil preučen posredno, z analizo, ki je merila protivirusno aktivnost interferonov. Omejitev te analize je, da je sicer občutljiva na interferon, vendar ne na specifičnost interferona beta. Alternativne tehnike analize niso dovolj občutljive.

Po intramuskularni aplikaciji zdravila AVONEX doseže serumska protivirusna aktivnost vrh med 5 in 15 urami po odmerku in upada z razpolovnim časom približno 10 ur. Ob ustreznem upoštevanju hitrosti absorpcije z mesta injiciranja znaša izračunana biološka uporabnost približno 40 %. Brez takšnega upoštevanja je izračunana biološka uporabnost večja. Intramuskularnega injiciranja ne smemo zamenjati s subkutanim.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogeneza: o karcinogenosti interferona beta-1a pri ljudeh in živalih ni na voljo nobenih podatkov.

Kronična toksičnost: v 26-tedenski študiji toksičnosti s ponavljajočimi odmerki so opicam Rhesus enkrat tedensko intramuskularno dajali zdravilo, v kombinaciji z drugim imunomodulatorjem, anti CD40 ligand monoklonskim protitelesom. Rezultati študije kažejo, da ni imunskega odziva na interferon beta-1a, niti se niso pokazali znaki toksičnosti.

Lokalna toleranca: intramuskularna iritacija pri živalih po večkratni aplikaciji zdravila na isto mesto ni bila določena.

Mutagenaza: izvedeno je bilo malo število testov mutageneze, vendar so ti pomembni. Rezultati so bili negativni.

Vpliv na plodnost: študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo visokih odmerkih so pri poskusnih živalih opazili anovulacijske in abortivne učinke. Tudi druge vrste interferonov alfa in beta kažejo podobne, od odmerka odvisne učinke na plodnost. Teratogenih učinkov in vpliva na razvoj fetusa ni bilo moč opaziti, a informacije, ki so na voljo o učinkih interferona beta-1a v perinatalnem in postnatalnem obdobju, so skope.

Podatkov o učinku interferona beta-1a na plodnost moških ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina
argininijev klorid
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

NE ZAMRZUJTE.

Napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom AVONEX in ga morate shranjevati v hladilniku.

Če hladilnika nimate na voljo, lahko napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN shranjujete pri sobni temperaturi (med 15 °C in 30 °C) do enega tedna.

Napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN shranjujte v notranji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo (glejte poglavje 6.5).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga zdravila AVONEX je vgrajena v injekcijskem peresniku za enkratno uporabo z vzmetjo, ki ga po uporabi zavržete, in se imenuje napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN. Brizga znotraj peresnika je 1 ml napolnjena injekcijska brizga iz stekla (tipa I) z varnostno zaporko in zamaškom (bromobutil), ki vsebuje 0,5 ml raztopine.

Velikost pakiranja: Vsak napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN je pakiran v posamično škatlo z eno injekcijsko iglo in pokrovčkom injekcijskega peresnika. Napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN je na voljo v velikosti pakiranja po štiri ali dvanajst.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo: raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekciji brizgi je vgrajena v napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN.

Ko napolnjen injekcijski peresnik AVONEX PEN vzamete iz hladilnika, počakajte 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo (15 °C do 30 °C).

Ne uporabljajte zunanjih virov toplote, npr. vroče vode, za segrevanje zdravila AVONEX 30 mikrogramov raztopina za injiciranje.

En napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, ki ga po uporabi zavržete, vsebuje en odmerek zdravila AVONEX. Raztopino za injiciranje lahko opazujete skozi ovalno okence za opazovanje zdravila na napolnjenem injekcijskem peresniku AVONEX PEN. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če vsebuje raztopina za injiciranje trdne delce ali če ni bistra in brezbarvna. Injekcijska igla je priložena. Formulacija ne vsebuje konzervansa.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/97/033/005

EU/1/97/033/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. marec 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Biogen MA Inc., 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709,
ZDA

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

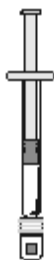
D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI



1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka napolnjena 0,5 ml injekcijska brizga vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbit 20, voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Škatla s štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 0,5 ml raztopine.

Škatla z dvanajstimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 0,5 ml raztopine.

Vsaka injekcijska brizga je zapakirana v zaprtem plastičnem ovoju, ki vsebuje tudi eno injekcijsko iglo za intramuskularno uporabo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Zdravilo Avonex lahko do teden dni shranjujete pri sobni temperaturi (med 15 °C – 30 °C).

NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini (zaprtem plastičnem ovoju) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avonex

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biogen Netherlands B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Shranjujte v hladilniku.

Zdravilo Avonex lahko do teden dni shranjujete pri sobni temperaturi (med 15 °C – 30 °C).

NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini (zaprtem plastičnem ovoju) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

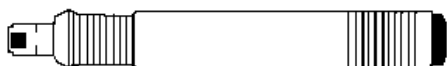
5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA



1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbitat 20, voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

4 napolnjeni injekcijski peresniki. Eno posamezno pakiranje vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen, injekcijsko iglo in pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika.

12 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Eno posamezno pakiranje vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen, injekcijsko iglo in pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

NE ZAMRZUJTE.

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen shranjujte pri sobni temperaturi (med 15 °C in 30 °C) do enega tedna.

Občutljivo na svetlobo. Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avonex pen

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbit 20, voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Del večdelnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen, igla in pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen shranjujte pri sobni temperaturi (med 15 °C in 30 °C) do enega tedna.

Občutljivo na svetlobo. Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

avonex pen

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

PERESNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

interferon beta-1a

i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje (interferon beta-1a) napolnjena injekcijska brizga

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Tudi če ste zdravilo Avonex že uporabljali, so se morda nekateri podatki spremenili.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

(Opomba)

To navodilo se občasno spreminja.

Prosimo, da ob vsakem novem receptu preverite, ali je morda navodilo dopolnjeno.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AVONEX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AVONEX
3. Kako uporabljati zdravilo AVONEX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AVONEX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Kako injicirati zdravilo AVONEX

1. Kaj je zdravilo AVONEX in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo AVONEX

Učinkovina v zdravilu Avonex je protein, ki se imenuje *interferon beta-1a*. Interferoni so naravne snovi, ki se v telesu proizvajajo za zaščito pred okužbami in boleznimi. Protein v zdravilu Avonex je sestavljen iz natančno enakih sestavin, kot interferon beta, ki se nahaja v človeškem telesu.

Za kaj se uporablja zdravilo AVONEX

Zdravilo Avonex se uporablja za zdravljenje multiple skleroze (MS). Zdravljenje z zdravilom Avonex lahko prepreči poslabšanje multiple skleroze, vendar je ne ozdravi.

Simptomi MS so pri vsakem posamezniku drugačni. Vključujejo lahko:

- občutek neuravnoteženosti ali omotičnosti, težave pri hoji, togost in mišične krče, utrujenost, odrevenelost obraza, rok ali nog,
- akutno ali kronično bolečino, težave z mehurjem ali črevesjem, spolne težave in težave videti stvari,
- težave v razmišljanju in osredotočenju, depresijo.

MS občasno znova vzplamti: temu se reče zagon.

(Opomba)

Učinki zdravila Avonex so najboljši, če ga uporabljate:

- **vedno ob istem času,**
- **enkrat tedensko,**
- **redno.**

Preden prenehate zdravljenje z zdravilom Avonex, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Avonex lahko pomaga zmanjšati število zagonov, ki jih imate, in upočasniti onesposabljujoče učinke MS. Zdravnik vam bo svetoval, kako dolgo lahko uporabljate zdravilo Avonex in kdaj naj prenehate.

Kako deluje zdravilo AVONEX

Multipla skleroza je povezana s poškodbo živcev (možganski živci ali živci hrbtenjače). Pri MS se obrambni sistem telesa odzove na lastni mielin – „izolacijo“, ki obdaja živčna vlakna. Zaradi poškodovanega mielina so sporočila med možgani in drugimi deli telesa motena. To povzroča simptome MS. Kaže, da zdravilo Avonex deluje tako, da onemogoči obrambnemu sistemu vašega telesa, da bi napadel mielin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AVONEX

Ne uporabljajte zdravila AVONEX

- Če ste **alergični** na interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **hudo depresijo** ali če razmišljate o samomoru.

Če kar koli od tega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

(Opomba)

Zdravilo Avonex in alergijske reakcije. Ker je zdravilo Avonex proizvedeno na osnovi proteina, obstaja majhna verjetnost alergijske reakcije.

Več o depresiji. Če imate hudo depresijo ali razmišljate o samomoru, ne smete uporabljati zdravila Avonex.

Če imate depresijo, vam lahko zdravnik sicer predpiše zdravilo Avonex, vendar je pomembno, da zdravnika obvestite, če ste imeli depresijo ali podobne težave, ki vplivajo na vaše razpoloženje.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Avonex se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste v preteklosti imeli:

- **depresijo** ali težave, ki vplivajo na razpoloženje,
- **razmišljanja, da bi naredili samomor,**

Zdravniku nemudoma sporočite, če imate spremembe v razpoloženju, razmišljate o samomoru, imate občutek neobičajne žalosti, zaskrbljenosti ali ničvrednosti.

- **epilepsijo** ali druge oblike napadov, ki jih ni možno nadzorovati z zdravili,
- **resne težave z ledvicami ali jetri,**
- **majhno število belih krvnih celic ali trombocitov,** kar lahko poviša tveganje za okužbo, krvavitev ali slabokrvnost,

- **težave s srcem**, ki lahko povzročijo simptome, kot so bolečina v prsih (*angina pectoris*), še zlasti po kakršni koli aktivnosti; otekle gletnje, kratko sapo (*kongestivno srčno popuščanje*); ali neenakomeren srčni utrip (*aritmije*),
- draženje na mestu injiciranja, ki lahko povzroči okvaro kože in tkiv (nekroza na mestu injiciranja). Ko ste pripravljeni na injiciranje, se natančno ravnajte po navodilih v poglavju 7 "Kako injicirati zdravilo AVONEX" na koncu tega navodila za uporabo zdravila. Namen tega je zmanjšanje tveganja reakcij na mestu injiciranja.

Če imate katero od teh stanj ali če se z uporabo zdravila Avonex poslabšajo, se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Avonex.

Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Povejte zdravniku, da uporabljate zdravilo Avonex:

- **če vam bodo naredili krvni test.** Zdravilo Avonex lahko vpliva na rezultate.

(Opomba)

Včasih boste morali drugo zdravstveno osebje opozoriti, da se zdravite z zdravilom Avonex. Na primer, če vam predpisujejo druga zdravila ali če izvajajo krvni test, lahko zdravilo Avonex vpliva na druga zdravila ali rezultate testa.

Pediatrična populacija

Zdravila Avonex ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker so podatki o uporabi zdravila Avonex v tej populaciji omejeni. Zdravila Avonex se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 10 let, ker je treba šele ugotoviti, ali bi pri njih delovalo in ali bi bilo varno.

Druga zdravila in zdravilo AVONEX

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti tista za zdravljenje epilepsije ali depresije. Zdravilo Avonex lahko vpliva na druga zdravila ali druga zdravila vplivajo nanj. To vključuje vsa zdravila, vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojence/otroke se ne pričakuje. Zdravilo Avonex se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, če imate vrtoglavico. Zdravilo Avonex povzroča vrtoglavico pri nekaterih bolnikih. Če se to zgodi vam ali če čutite druge neželene učinke, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila AVONEX

Zdravilo je pravzaprav »brez natrija«. Vsak tedenski odmerek vsebuje manj kot 23 mg (1 mmol) natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo AVONEX

Priporočeni tedenski odmerek

Ena injekcija zdravila Avonex enkrat na teden.

Poskusite uporabljati zdravilo Avonex ob istem času in na isti dan v tednu.

V kolikor ste se odločili za pričetek zdravljenja z zdravilom Avonex, vam lahko zdravnik priskrbi komplet za titiranje Avostartclip. Komplet za titiranje Avostartclip se namesti na injekcijsko brizgo in omogoča postopno povečevanje odmerka zdravila Avonex na začetku zdravljenja. To pomaga pri blaženju gripi podobnih simptomov, ki se pojavijo pri nekaterih bolnikih ob začetku uporabe zdravila Avonex. Pri uporabi kompleta za titiranje Avostartclip vam bo pomagal zdravnik ali medicinska sestra.

(Opombe)

Začetek zdravljenja z zdravilom Avonex

V kolikor še niste uporabljali zdravila Avonex, vam lahko zdravnik svetuje, da postopoma povečujete vaš odmerek, zato da se lahko, preden uporabite celotni odmerek, navadite na učinke zdravila Avonex. Prejeli boste komplet za titiranje Avostartclip. Pripomoček Avostartclip se lahko namesti na injekcijsko brizgo in omogoči zmanjšanje injiciranega odmerka zdravila Avonex na začetku zdravljenja. Vsak pripomoček Avostartclip lahko uporabite samo enkrat, nato pa ga je treba zavreči skupaj z morebitnim preostankom zdravila Avonex v brizgi. Za nadaljnje informacije o uporabi se posvetujte z zdravnikom.

Navodila za samoinjiciranje

Zdravilo Avonex si lahko injicirate sami brez pomoči zdravnika, če so vas tega naučili. Navodila za injiciranje zdravila so na koncu teh navodil (glejte poglavje 7, *Kako injicirati zdravilo AVONEX*).

Če imate težave pri rokovanju z injekcijsko brizgo, se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo lahko pomagal.

(Opomba)

Več podrobnosti o injiciranju zdravila Avonex je na koncu tega navodila.

Druga igla:

Vaš zavoj zdravila Avonex že vsebuje injekcijsko iglo. Morda vam bo lahko vaš zdravnik predpisal krajšo in tanjšo iglo glede na vaš tip telesa. Pogovorite se z zdravnikom in ugotovite, kaj je za vas primerno.

Če imate težave pri rokovanju z injekcijsko brizgo, se pogovorite z zdravnikom glede uporabe ročaja za injekcijsko brizgo. To je posebej zasnovano držalo, ki vam bo v pomoč pri injiciranju zdravila Avonex.

Kako dolgo naj se uporablja zdravilo AVONEX

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate uporabljati zdravilo Avonex. Pomembno je, da z uporabo zdravila Avonex nadaljujete redno. Ne izvajajte sprememb, razen po naročilu zdravnika.

Če ste injicirali več, kot bi smeli

Injicirajte si le en odmerek zdravila Avonex enkrat tedensko. Če ste si injicirali več kot eno injekcijo zdravila Avonex v obdobju treh dni, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Če ste pozabili injicirati

Če ste pozabili injicirati običajni tedenski odmerek, si ga injicirajte takoj, ko lahko. Nato počakajte en teden, preden ponovno uporabite zdravilo Avonex. Z injiciranjem nadaljujte na ta nov dan v tednu. Če imate dan, na katerega najraje uporabljate zdravilo Avonex, se z zdravnikom pogovorite o načinu odmerjanja, ki bi omogočil vrnitev na dan, ki ste si ga določili. Ne uporabite dveh injekcij, da bi nadomestili zamujeni odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

(Opomba)

Čeprav je seznam vseh možnih neželenih učinkov lahko zaskrbljujoč, morda ne boste imeli niti enega.

Resni neželeni učinki: poiščite zdravniško pomoč

Resne alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega:

- oteklost obraza, ustnic ali jezika,
- težave pri dihanju,
- izpuščaj.

Nemudoma pokličite zdravnika. Ne uporabljajte več zdravila Avonex, dokler se ne pogovorite z zdravnikom.

Depresija

Če se pojavijo kateri koli simptomi depresije:

- občutek neobičajne žalosti, zaskrbljenosti ali ničvrednosti.

Nemudoma pokličite zdravnika.

Težave z jetri

Če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- porumenelost kože ali beločnice (*zlatenica*),
- splošno srbenje,
- občutek slabosti, slabost (*navzea ali bruhanje*),
- nagnjenost k modricam na koži.

Nemudoma pokličite zdravnika, saj so lahko to znaki težav z jetri.

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih

(Opomba)

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih. To so neželeni učinki, o katerih so poročali med testiranjem zdravila Avonex. Številke temeljijo na izjavah ljudi, ki so trdili, da so jih imeli. Predstavljate si lahko, kakšna je možnost, da bi imeli podobne neželene učinke.

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Gripi podobni simptomi – glavobol, bolečine v mišicah, mrzlica ali zvišana telesna temperatura: glejte *Gripi podobni simptomi*, spodaj,
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Izguba apetita,
- občutek šibkosti in utrujenosti,
- težave pri spanju,
- depresija,
- navali vročine,
- izcejanje iz nosu,
- driska (*mehko blato*),
- občutek slabosti ali slabost (*navzea ali bruhanje*),
- odrevenelost ali sklenje kože,
- izpuščaj, nagnjenost k modricam,
- povečano znojenje, nočno znojenje,
- bolečina v mišicah, sklepih, rokah, nogah ali v vratu,
- mišični krči, togost sklepov in mišic,
- bolečina, modrica in pordelost na mestu injiciranja,
- spremembe krvnih testov. Simptomi, ki jih boste morda opazili, so utrujenost, ponavljajoče se okužbe, nepojasnjeno nastajanje modric ali krvavitve.

Občasni neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Izpadanje las,
- spremembe v menstrualnem ciklu,
- žgoč občutek na mestu injiciranja.

Redki neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Težave z dihanjem.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic. Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penast urin,
 - utrujenost,
 - oteklost, zlasti gležnjev in vek, in povečanje telesne mase.

To povejte zdravniku, saj so to lahko znaki težav z ledvicami.

- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.

Če imate katerega od teh učinkov, se pogovorite z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

(Opomba)

Te učinke so opazili pri ljudeh, ki so uporabljali zdravilo Avonex, vendar nimamo podatkov o pogostnosti pojavljanja.

Če ste omotični, ne vozite.

- Premalo ali preveč aktivna ščitnica,
- živčnost ali tesnoba, čustvena nestabilnost, nerazumne misli ali halucinacije (če vidite ali slišite stvari, ki niso resnične), zmedenost ali samomor,
- odrevenelost, omotičnost, krči ali napadi in migrene,
- da čutite svoj srčni utrip (*palpitacije*), pospešen ali nepravilen srčni utrip ali težave s srcem, ki imajo lahko naslednje simptome: zmanjšana telesna kondicija, nezmožnost ležati iztegnjeno v postelji, kratka sapa ali otekli gležnji,
- zgoraj opisane težave z jetri,
- koprivnica ali mehurjast izpuščaj, srbenje, poslabšanje psoriaze, če jo imate,
- otekanje ali krvavitev na mestu injiciranja, odmrtje tkiva (nekroza) ali bolečina v prsih po injiciranju,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,
- spremembe v rezultatih testov, vključno s spremembami testov delovanja jeter,
- pljučna arterijska hipertenzija: bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo interferon beta.

Če imate katerega od teh učinkov, se pogovorite z zdravnikom.

Učinki injekcije

- **Občutek šibkosti:** Prvo injekcijo zdravila Avonex vam mora injicirati zdravnik. Morda se boste počutili slabotno. Lahko tudi, da boste izgubili zavest. Ni verjetno, da bi se to ponovilo.
- **Takoj po injiciranju boste morda občutili napetost ali izjemno slabotnost v mišicah** – kot da se je bolezen ponovila. To je redko. Zgodi se samo ob injiciranju, učinki pa kmalu prenehajo. Ponovijo se lahko kadar koli, ko začnete uporabljati zdravilo Avonex.
- **Če opazite draženje kože ali težave z njo** po injiciranju, se posvetujte z zdravnikom.

Gripi podobni simptomi

(Opomba)

Trije preprosti načini za zmanjšanje učinkov gripi podobnih simptomov:

1. **Zdravilo Avonex si injicirajte tik pred spanjem.** Tako boste morda simptome prespali.
2. **Vzemite paracetamol ali ibuprofen pol ure** preden si injicirate zdravilo Avonex in nadaljujte z jemanjem še največ en dan. O odmerku, ki bi bil za vas primeren, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.
3. **Če imate zvišano telesno temperaturo, pijte veliko vode,** da ne dehidrirate.

Nekateri ljudje imajo po injiciranju zdravila Avonex občutek, kot da imajo gripo. Znaki so:

- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica ali zvišana telesna temperatura.

Ti simptomi niso prava gripa

Ne morete je prenesti na drugega. Bolj pogosto se pojavijo ob prvi uporabi zdravila Avonex. Zdravnik vam lahko priskrbi komplet za titriranje Avostartclip, ki omogoča postopno povečevanje odmerka na začetku zdravljenja, kar pomaga pri blaženju gripi podobnih simptomov. Z nadaljevanjem uporabe injekcij postajajo gripi podobni simptomi postopoma blažji.

Otroci (stari 10 let ali več) in mladostniki

V kliničnih preskušanjih so o nekaterih neželenih učinkih, na primer bolečinah v mišicah, bolečinah v okončinah, utrujenosti in bolečinah v sklepih, pri otrocih in mladostnikih poročali pogosteje kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Da bi izboljšali sledljivost tega zdravila, mora zdravnik ali farmacevt v vašo zdravstveno kartoteko zabeležiti ime in številko serije zdravila, ki ste ga prejeli. Tudi vi si lahko zabeležite te podatke, če bi jih v prihodnosti potrebovali.

5. Shranjevanje zdravila AVONEX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.

Shranjujte v originalnem pakiranju (zaprt plastični ovoj) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Avonex lahko do teden dni shranjujete pri sobni temperaturi (med 15 °C in 30 °C).

NE uporabljajte zdravila Avonex, če opazite:

- da je napolnjena injekcijska brizga zlomljena,
- da je zapečaten plastični ovoj poškodovan ali odprt,
- da je raztopina obarvana ali v njej lahko opazite plavajoče delce,
- da je pokrovček, zaščiten pred odpiranjem, odlomljen.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AVONEX

Učinkovina je: 30 mikrogramov interferona beta-1a/0,5 ml.

Druge sestavine zdravila so: natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila AVONEX in vsebina pakiranja

Zdravilo Avonex raztopina za injiciranje je na voljo kot raztopina, pripravljena za injiciranje

V vsaki škatli zdravila Avonex so štiri ali dvanajst napolnjenih injekcijskih brizg, vsaka vsebuje 0,5 ml prozorne, brezbarvne raztopine. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. Vsaka injekcijska brizga je zapakirana v zapečatenem plastičnem ovoju. Priložena je tudi posebna igla za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je:

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

Zdravilo Avonex proizvaja:

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

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

Za večjo tiskano različico navodila pokličite svoje lokalno predstavništvo.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 & 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

7. Kako injicirati zdravilo AVONEX**O injiciranju zdravila Avonex vas morajo poučiti.**

Namen te opombe je, da vas na to spomni. Če ste o čem negotovi, se pozanimajte pri zdravniku ali farmacevtu.

Kam injicirati

- **Zdravilo Avonex se injicira v mišico**, na primer v zgornjo stegensko mišico. Injiciranje zdravila Avonex v zadnjično mišico ni priporočljivo.
- **Vsak teden uporabite drugo mesto injiciranja.** S tem zmanjšate tveganje ali draženje kože in mišice.
- **Ne uporabljajte** predela kože, ki ima modrice, je vnet ali okužen ter predela z odprtimi ranami.

VSEBINA PLASTIČNEGA OVOJA

bel pokrovček, zaščiten pred odpiranjem



A. Priprava

1. Vzemite en zapečaten plastični ovoj iz hladilnika

- Preverite datum uporabnosti na pokrovu ovoja. Vsebine ne uporabite, če je potekel.
- Papirnat pokrov v celoti odvijte. Preverite, ali ovoj vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo in eno injekcijsko iglo (glejte sliko „Vsebina plastičnega ovoja“).

2. Počakajte, da se injekcijska brizga ogreje

- Injekcijsko brizgo pustite pri sobni temperaturi pol ure. Injiciranje bo bolj prijetno, kot če bi injicirali hladno.

Nasvet: Za ogrevanje injekcijske brizge ne uporabljajte zunanjih virov ogrevanja, kot je topla voda.

3. Temeljito si umijte roke z milom in vodo ter jih osušite.

4. Pripravite alkoholne krpice in obliže (niso priloženi), če jih potrebujete.

Poiščite čisto, trdo površino, kamor boste položili vse potrebno za injiciranje. Položite ovoj na površino.

B. Priprava injekcije

1



Preverite tekočino v injekcijski brizgi.

Biti mora bistra in brezbarvna. Če je raztopina motna, obarvana ali če vsebuje plavajoče delce, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.

2



Z injekcijske brizge odstranite pokrovček.

Injekcijska brizga ima bel pokrovček, zaščiten pred odpiranjem.

Preverite, da je pokrovček nepoškodovan in da ni bil odprt.

Če izgleda, kot da je bil odprt, te injekcijske brizge ne uporabite.

Injekcijsko brizgo držite tako, da je bel pokrovček obrnjen navzgor.

Pokrovček upognite pod pravim kotom tako, da se odloži.

Ne dotikajte se pritrditvenega dela.

Ne potiskajte bata.

3



Namestite iglo.

Odstranite ovojnino z igle in razkrijte pritrditveni del. Zaščitnega pokrovčka ne snemite.

Iglo potisnite na injekcijsko brizgo.

Sučite jo v smeri urinega kazalca, da se zaskoči.

Nasvet: Prepričajte se, da je injekcijska igla čvrsto pritrjena na injekcijsko brizgo, sicer lahko pušča.

Če vam je bilo naročeno, da postopoma povečujete svoj odmerek zdravila Avonex, boste morda morali uporabiti komplet za titriranje Avostartclip, ki vam ga bo priskrbel zdravnik. Za več podrobnosti se posvetujte z zdravnikom.

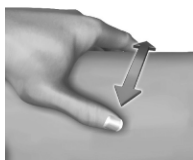
Sedaj snemite plastičen pokrovček igle. Ne sučite ga.

Nasvet: Če boste pokrovček igle zasukali, da ga odstranite, boste morda nenamerno odstranili tudi iglo.



C. Dajanje injekcije

1



Očistite in napnite mesto injiciranja.

Po potrebi uporabite alkoholno krpico, da očistite izbrano mesto injiciranja. Počakajte, da se koža posuši.

Z eno roko napnite kožo okoli mesta injiciranja.

Sprostite mišico.

2



Injicirajte.

Vbodite injekcijsko igro s hitrim sunkom pod pravim kotom na kožo, v mišico.

Iglo zabodite do konca.

Počasi pritiskajte bat, da se injekcijska brizga izprazni.

V kolikor uporabljate injekcijsko brizgo s pritrjenim pripomočkom Avostartclip, boste prejeli manjši odmerek zdravila Avonex.

Injekcijska brizga se ne bo izpraznila.

3



Izvlecite iglo.

Držite kožo tesno napeto ali pa kožo okoli mesta vboda stiskajte in izvlecite iglo.

Če uporabljate alkoholno krpico, jo držite na mestu vboda.

Po potrebi na mesto injiciranja pritrdite obliž.



Pravilno odstranite odpadke.

Ko končate z injiciranjem, odvrzite iglo in injekcijsko brizgo v poseben zabojnik (zabojnik za ostre predmete) in ne v običajen koš za odpadke. V kolikor ste uporabili pripomoček Avostartclip, morate po uporabi injekcijsko brizgo (in pripomoček) zavreči. Neuporabljenega odmerka zdravila Avonex **ne smete** znova uporabiti.

Odpadni papir in uporabljene krpice lahko odvržete v navaden koš za smeti.

Navodilo za uporabo

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (interferon beta-1a) napolnjen injekcijski peresnik

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Tudi če ste zdravilo Avonex že uporabljali, so se morda nekateri podatki spremenili.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

(Opomba)

To navodilo se občasno spreminja.

Prosimo, da ob vsakem novem receptu preverite, ali je morda navodilo dopolnjeno.

(Opomba)

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AVONEX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AVONEX
3. Kako uporabljati zdravilo AVONEX PEN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AVONEX PEN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Kako injicirati zdravilo z napolnjenim injekcijskim peresnikom AVONEX PEN

1. Kaj je zdravilo AVONEX in za kaj ga uporabljamo

(Opomba)

Zdravilo Avonex deluje najbolje, če ga uporabljate:

- vedno ob istem času,
- enkrat tedensko,
- redno.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Avonex, ne da se pogovorite z zdravnikom.

Kaj je zdravilo AVONEX

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen se uporablja za injiciranje zdravila Avonex.

Učinkovina v zdravilu Avonex je protein, ki se imenuje *interferon beta-1a*. Interferoni so naravne snovi, ki se v telesu proizvajajo za zaščito pred okužbami in boleznimi. Protein v zdravilu Avonex je sestavljen iz natančno enakih sestavin, kot interferon beta, ki se nahaja v človeškem telesu.

Za kaj se uporablja zdravilo AVONEX

Zdravilo Avonex se uporablja za zdravljenje multiple skleroze (MS). Zdravljenje z zdravilom Avonex lahko prepreči poslabšanje multiple skleroze, vendar je ne ozdravi.

Simptomi MS so pri vsakem posamezniku drugačni. Vključujejo lahko:

- občutek neuravnoteženosti ali omotičnosti, težave pri hoji, togost in mišične krče, utrujenost, odrevenelost obraza, rok ali nog,
- akutno ali kronično bolečino, težave z mehurjem ali črevesjem, spolne težave in težave videti stvari,
- težave v razmišljanju in osredotočenju, depresijo.

MS občasno znova vzplamti: temu se reče zagon.

Zdravilo Avonex lahko pomaga zmanjšati število zagonov, ki jih imate, in upočasniti onesposobljujoče učinke MS. Zdravnik vam bo svetoval, kako dolgo lahko uporabljate zdravilo Avonex in kdaj naj prenehate.

Kako deluje zdravilo AVONEX

Multipla skleroza je povezana s poškodbo živcev (možganski živci ali živci hrbtenjače). Pri MS se obrambni sistem telesa odzove na lastni mielin – „izolacijo“, ki obdaja živčna vlakna. Zaradi poškodovanega mielina so sporočila med možgani in drugimi deli telesa motena. To povzroča simptome MS. Kaže, da zdravilo Avonex deluje tako, da onemogoči obrambnemu sistemu vašega telesa, da bi napadel mielin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AVONEX

(Opomba)

Zdravilo Avonex in alergijske reakcije

Ker je zdravilo Avonex proizvedeno na osnovi proteina, obstaja majhna verjetnost alergijske reakcije.

Več o depresiji

Če imate hudo depresijo ali mislite na samomor, ne smete uporabljati zdravila Avonex.

Če imate depresijo, vam lahko zdravnik kljub temu predpiše zdravilo Avonex, vendar je pomembno, da zdravnika obvestite, da imate depresijo ali podobne težave, ki vplivajo na vaše razpoloženje.

Ne uporabljajte zdravila AVONEX:

- če ste **alergični** na interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **hudo depresijo** ali če razmišljate o samomoru.

Če kar koli od tega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Avonex se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste v preteklosti imeli:

- **depresijo** ali težave, ki vplivajo na razpoloženje,
- **razmišljanja, da bi naredili samomor.**

Zdravniku nemudoma sporočite, če imate spremembe v razpoloženju, razmišljate o samomoru, imate občutek neobičajne žalosti, zaskrbljenosti ali ničvrednosti,

- **epilepsijo** ali druge oblike napadov, ki jih ni možno nadzorovati z zdravili,
- **resne težave z ledvicami ali jetri,**
- **majhno število belih krvnih celic ali trombocitov**, kar lahko poviša tveganje za okužbo, krvavitev ali slabokrvnost,
- **težave s srcem**, ki lahko povzročijo simptome, kot so bolečina v prsih (*angina pectoris*), še zlasti po kakršni koli aktivnosti; otekle gležnje, kratko sapo (*kongestivno srčno popuščanje*); ali neenakomeren srčni utrip (*aritmije*),
- draženje na mestu injiciranja, ki lahko povzroči okvaro kože in tkiv (nekroza na mestu injiciranja). Ko ste pripravljeni na injiciranje, se natančno ravnajte po navodilih v poglavju 7 "Kako injicirati zdravilo z napolnjenim injekcijskim peresnikom AVONEX PEN" na koncu tega navodila za uporabo zdravila. Namen tega je zmanjšanje tveganja reakcij na mestu injiciranja.

Če imate katero od teh stanj ali če se z uporabo zdravila Avonex poslabšajo, se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Avonex.

Zdravnik vam bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Povejte zdravniku, da uporabljate zdravilo Avonex:

- **če vam bodo naredili krvni test.** Zdravilo Avonex lahko vpliva na rezultate.

(Opomba)

Včasih boste morali drugo zdravstveno osebje opozoriti, da se zdravite z zdravilom Avonex. Na primer, če vam predpisujejo druga zdravila ali če izvajajo krvni test, lahko zdravilo Avonex vpliva na druga zdravila ali rezultate testa.

Pediatrična populacija

Zdravila Avonex ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker so podatki o uporabi zdravila Avonex v tej populaciji omejeni. Zdravila Avonex se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 10 let, ker je treba šele ugotoviti, ali bi pri njih delovalo in ali bi bilo varno.

Druga zdravila in zdravilo AVONEX

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti tista za zdravljenje epilepsije ali depresije. Zdravilo Avonex lahko vpliva na druga zdravila ali druga zdravila vplivajo nanj. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojence/otroke se ne pričakuje. Zdravilo Avonex se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, če imate vrtoglavico. Zdravilo Avonex povzroča vrtoglavico pri nekaterih bolnikih. Če se to zgodi vam ali če čutite druge neželene učinke, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Avonex

Zdravilo je pravzaprav »brez natrija«. Vsak tedenski odmerek vsebuje manj kot 23 mg (1 mmol) natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo AVONEX PEN

(Opomba)

Več podrobnosti o injiciranju z napolnjenim injekcijskim peresnikom Avonex Pen je na voljo na hrbtni strani tega navodila.

Priporočeni tedenski odmerek

Ena injekcija z napolnjenim injekcijskim peresnikom Avonex Pen enkrat na teden.

Poskusite uporabljati zdravilo Avonex ob istem času in na isti dan v tednu.

Navodila za samoinjiciranje

Zdravilo Avonex si lahko injicirate sami z napolnjenim injekcijskim peresnikom Avonex Pen brez pomoči zdravnika, če so vas tega naučili. Navodila za samoinjiciranje zdravila so na koncu tega navodila (glejte poglavje 7, *Kako injicirati zdravilo z napolnjenim injekcijskim peresnikom AVONEX PEN*).

Če imate težave z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen, se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo lahko pomagal.

Kako dolgo naj se uporablja zdravilo Avonex

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate uporabljati zdravilo Avonex. Pomembno je, da z uporabo zdravila Avonex nadaljujete redno. Ne izvajajte sprememb, razen po naročilu zdravnika.

Če ste injicirali več, kot bi smeli

Zdravilo si injicirajte enkrat na teden samo z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom Avonex Pen. Če ste uporabili več kot en napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen v tridnevnem obdobju, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Če ste pozabili injicirati

Če ste pozabili injicirati običajni tedenski odmerek, si ga injicirajte takoj, ko lahko. Nato počakajte en teden, preden ponovno uporabite napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen. Z injiciranjem nadaljujte na ta nov dan v tednu. Če imate dan, na katerega najraje uporabljate zdravilo Avonex, se z zdravnikom pogovorite o načinu odmerjanja, ki bi omogočil vrnitev na dan, ki ste si ga določili. Ne uporabite dveh injicij, da bi nadomestili zamujeni odmerek.

4. Možni neželeni učinki

(Opomba)

Čeprav je seznam vseh možnih neželenih učinkov lahko zaskrbljujoč, morda ne boste imeli niti enega.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki: poiščite zdravniško pomoč

Resne alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega:

- oteklost obraza, ustnic ali jezika,
- težave pri dihanju,
- izpuščaj.

Nemudoma pokličite zdravnika. Ne uporabljajte več zdravila Avonex, dokler se ne pogovorite z zdravnikom.

Depresija

Če se pojavijo kateri koli simptomi depresije:

- občutek neobičajne žalosti, zaskrbljenosti ali ničvrednosti.

Nemudoma pokličite zdravnika.

Težave z jetri

Če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- porumenelost kože ali beločnice (*zlatenica*),
- splošno srbenje,
- občutek slabosti, slabost (*navzea ali bruhanje*),
- nagnjenost k modricam na koži.

Nemudoma pokličite zdravnika, saj so lahko to znaki težav z jetri.

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih

(Opomba)

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih.

To so neželeni učinki, o katerih so poročali med testiranjem zdravila Avonex. Številke temeljijo na izjavah ljudi, ki so trdili, da so jih imeli. Predstavljate si lahko, kakšna je možnost, da bi imeli podobne neželene učinke.

Zelo pogosti neželeni učinki

(*pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*)

- Gripi podobni simptomi – glavobol, bolečine v mišicah, mrzlica ali zvišana telesna temperatura: glejte *Gripi podobni simptomi*, spodaj,
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki

(*pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*)

- Izguba apetita,
- občutek šibkosti in utrujenosti,
- težave pri spanju,
- depresija,
- navali vročine,
- izcejanje iz nosu,

- driska (*mehko blato*),
- občutek slabosti ali slabost (*navzea ali bruhanje*),
- odrevenelost ali sklenje kože,
- izpuščaj, nagnjenost k modricam,
- povečano znojenje, nočno znojenje,
- bolečina v mišicah, sklepih, rokah, nogah ali v vratu,
- mišični krči, togost sklepov in mišic,
- bolečina, modrica in pordelost na mestu injiciranja,
- spremembe krvnih testov. Simptomi, ki jih boste morda opazili, so utrujenost, ponavljajoče se okužbe, nepojasnjeno nastajanje modric ali krvavitve.

Občasni neželeni učinki

(*pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*)

- Izpadanje las,
- spremembe v menstrualnem ciklu,
- žgoč občutek na mestu injiciranja.

Redki neželeni učinki

(*pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov*)

- Težave z dihanjem.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic. Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penast urin,
 - utrujenost,
 - oteklost, zlasti gležnjev in vek, in povečanje telesne mase.

To povejte zdravniku, saj so to lahko znaki težav z ledvicami.

- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.

Če imate katerega od teh učinkov, se pogovorite z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

(Opomba)

Te učinke so opazili pri ljudeh, ki so uporabljali zdravilo Avonex, vendar nimamo podatkov o pogostnosti pojavljanja.

Če ste omotični, ne vozite.

- Premalo ali preveč aktivna ščitnica,
- živčnost ali tesnoba, čustvena nestabilnost, nerazumne misli ali halucinacije (če vidite ali slišite stvari, ki niso resnične), zmedenost ali samomor,
- odrevenelost, omotičnost, krči ali napadi in migrene,
- da čutite svoj srčni utrip (*palpitacije*), pospešen ali nepravilen srčni utrip ali težave s srcem, ki imajo lahko naslednje simptome: zmanjšana telesna kondicija, nezmožnost ležati iztegnjeno v postelji, kratka sapa ali otekli gležnji,
- zgoraj opisane težave z jetri,
- koprivnica ali mehurjast izpuščaj, srbenje, poslabšanje psoriaze, če jo imate,
- otekanje ali krvavitve na mestu injiciranja, odmrtje tkiva (nekroza) ali bolečina v prsih po injiciranju,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,

- spremembe v rezultatih testov, vključno s spremembami testov delovanja jeter,
- pljučna arterijska hipertenzija: bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo interferon beta.

Če imate katerega od teh učinkov, se pogovorite z zdravnikom.

Učinki injekcije

- **Občutek šibkosti:** Prvo injekcijo zdravila Avonex vam mora injicirati zdravnik. Morda se boste počutili slabotno. Lahko tudi, da boste izgubili zavest. Ni verjetno, da bi se to ponovilo.
- **Takoj po injiciranju boste morda občutili napetost ali izjemno slabotnost v mišicah** – kot da se je bolezen ponovila. To je redko. Zgodi se samo ob injiciranju, učinki pa kmalu prenehajo. Ponovijo se lahko kadar koli, ko začnete uporabljati zdravilo Avonex.
- **Če opazite draženje kože ali težave** z njo po injiciranju, se posvetujte z zdravnikom.

Gripi podobni simptomi

(Opomba)

Trije preprosti načini za zmanjšanje učinkov gripi podobnih simptomov:

1. **Svoj napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen uporabite tik pred spanjem.** Morda boste tako učinke prespali.
2. **Vzemite paracetamol ali ibuprofen pol ure pred injiciranjem** z napolnjenim injekcijskim peresnikom Avonex Pen in nadaljujte z jemanjem še en dan. Glede ustreznega odmerka se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.
3. **Če imate zvišano telesno temperaturo, pijte veliko vode,** da ne dehidrirate.

Nekateri ljudje se po uporabi napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen počutijo, kot da imajo gripo. Znaki so:

- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica ali zvišana telesna temperatura.

Ti simptomi niso prava gripa

Ne morete je prenesti na drugega. Bolj pogosto se pojavijo ob prvi uporabi zdravila Avonex. Z nadaljevanjem uporabe injekcij postajajo gripi podobni simptomi postopoma blažji.

Otroci (stari 10 let ali več) in mladostniki

V kliničnih preskušanjih so o nekaterih neželenih učinkih, na primer bolečinah v mišicah, bolečinah v okončinah, utrujenosti in bolečinah v sklepih, pri otrocih in mladostnikih poročali pogosteje kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Da bi izboljšali sledljivost tega zdravila, mora zdravnik ali farmacevt v vašo zdravstveno kartoteko zabeležiti ime in številko serije zdravila, ki ste ga prejeli. Tudi vi si lahko zabeležite te podatke, če bi jih v prihodnosti potrebovali.

5. Shranjevanje zdravila AVONEX PEN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen vsebuje napolnjeno brizgo z zdravilom Avonex. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen lahko hranite na sobni temperaturi (med 15 °C in 30 °C) do enega tedna.

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen, če opazite:

- da je napolnjen injekcijski peresnik zlomljen,
- da je raztopina obarvana ali v njej opazite delce,
- da je varnostna zaporka zlomljena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo v napolnjenem injekcijskem peresniku AVONEX PEN

Učinkovina je: 30 mikrogramov interferona beta-1a/0,5 ml.

Druge sestavine zdravila so: natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila AVONEX PEN in vsebina pakiranja

Vsako posamezno pakiranje vsebuje en napolnjeni injekcijski peresnik Avonex Pen, eno iglo in en pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika. Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Avonex; uporabljate ga lahko šele, ko ste se tega ustrezno naučili. Napolnjeni injekcijski peresniki Avonex Pen so na voljo v pakiranjih po štiri ali dvanajst za eno- ali trimesečno zalogo injekcij.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je:

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

Zdravilo Avonex proizvaja:

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

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

Za večjo tiskano različico navodila pokličite svoje lokalno predstavništvo.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland
Icepharma hf
☎ +354 540 8000

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

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

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

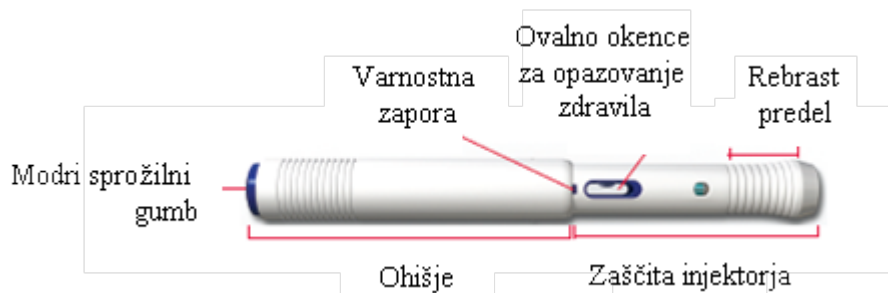
7. Kako injicirati zdravilo z napolnjenim z injekcijskim peresnikom AVONEX PEN

Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen (enkratna uporaba)

Vsebina pakiranja – napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen, igla in pokrovček za napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen



Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen – pripravljen na injiciranje



Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen – po injiciranju (pripravljen, da ga zavržete)



O uporabi napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen so vas morali ustrezno poučiti.

Te opombe so opozorilo. Če glede česar koli niste prepričani ali imate težavo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kam injicirati

Vsak teden uporabite drugo mesto injiciranja.

Najboljši predel je zgornja, zunanja stegenska mišica.

Menjajte levo in desno stegno.

Vsak teden si zabeležite, kam ste zdravilo injicirali.



- **Zdravilo Avonex se injicira v mišico**, pri čemer je najboljši predel **zgornja, zunanja stegenska mišica**, kot prikazuje zgornji diagram. Injiciranje v zadnjico ni priporočljivo.
- **Vsak teden uporabite drugo mesto injiciranja.** S tem se tveganje za draženje kože in mišice zmanjša.
- **Ne uporabljajte** predela kože, ki ima modrice, je vnet ali okužen ter predela z odprtimi ranami.

A. Priprava

1. En napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen vzemite iz hladilnika.

Preverite, ali pakiranje vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen, eno iglo in en pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika.

Napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen ne stresajte.

Preverite datum izteka roka uporabnosti na oznaki napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen.

Ne uporabite ga, če je rok uporabnosti potekel.

2. Počakajte, da se napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen ogreje.

Za pol ure ga pustite na sobni temperaturi. Tako bo injiciranje bolj prijetno, kot če uporabite injekcijo, takoj ko jo vzamete iz hladilnika.

Nasvet: ne uporabljajte zunanjih virov toplote, kot je voda, za ogrevanje napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen.

3. **Roke si temeljito umijte** z milom in toplo vodo, nato pa jih dobro osušite.
4. **Pripravite alkoholne blazinice in lepljive obliže** (niso priloženi), če jih potrebujete.
5. **Najdite čisto in trdno površino, na katero boste položili predmete**, ki jih potrebujete za injiciranje.

B. Priprava napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen



1 Odstranite varnostno zaporko.

Prepričajte se, da je zaporka nepoškodovana in da ni bila odprta. Če izgleda, da je bila odprta, napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen ne uporabite.

- Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen držite z zaporko navzgor.
- **Zaporko upognite pod pravim kotom, da se prelomi.**
- **Ne dotikajte se izpostavljenih steklenih konic.**

Nasvet: napolnjen injekcijski peresnik položite na mizo, preden začnete s korakom 2.



2 Vstavite iglo.

- Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen je zasnovan tako, da deluje samo s priloženo iglo.
- **Odlepiti folijo** z baze pokrovčka igle.
- Iglo potisnite na stekleno konico napolnjenega injekcijskega peresnika. Napolnjen injekcijski peresnik držite ravno.
- **Ne odstranite pokrovčka igle.**
- Nežno obrnite iglo v desno, dokler ni čvrsto pritrjena, sicer lahko pušča. Če pušča, morda ne boste injicirali celotnega odmerka.

Nasvet: pokrovček igle se samodejno sname v 3. koraku, opisanem spodaj.



3 Raztegnite zaščito injektorja.

- Ohišje napolnjenega injekcijskega peresnika čvrsto držite z eno roko. Pokrovček igle držite proč od sebe in drugih ljudi.
- S hitrim gibom druge roke **potegnite zaščito injektorja navzgor (zgiban predel) nad iglo**, dokler ni igla povsem prekrita.
- **Plastični pokrovček igle se bo odlomil.**

Nasvet: modrega sprožilnega gumba **ne pritisnite** sočasno.



4 Preverite, ali je zaščita injektorja pravilno razširjena.

- Preverite, ali je zaščita injektorja povsem razširjena. Poleg ovalnega okenca za opazovanje zdravila se prikaže majhen štirioglati predel. To je varnostna zapora.



5 Preverite tekočino.

- Poglejte skozi ovalno okence. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna.

Če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje lebdeče delce, **ne uporabljajte tega injekcijskega peresnika**. Zračni mehurčki so običajni.

C. Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen



1 Očistite mesto injiciranja.

Če morate, z alkoholno blazinico očistite kožo na izbranem mestu injiciranja. Počakajte, da se koža posuši.

Nasvet: najboljši predel je zgornji, zunanji del stegna.



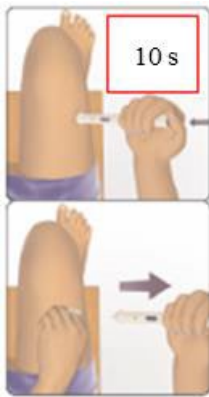
2 Napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen postavite na kožo.

- Z eno roko držite ohišje napolnjenega injekcijskega peresnika pod pravim kotom na mesto injiciranja. Prepričajte se, da so okna napolnjenega injekcijskega peresnika vidna.

Nasvet: pazite, da ne boste prezgodaj pritisnili modrega sprožilnega gumba.

- Čvrsto pritisnite ohišje napolnjenega injekcijskega peresnika na kožo, **da sprostite varnostno zaporo**.
- Preverite, ali je varnostna zapora sproščena. Predel z majhnim štirioglatim okencem bo izginil. Sedaj je napolnjen injekcijski peresnik Avonex Pen pripravljen na injiciranje.

Nasvet: še naprej čvrsto držite napolnjen injekcijski peresnik na kožo.



3 Dajte injekcijo.

- S **palcem pritisnite modri sprožilni gumb, da začnete injicirati.**

Slišali boste klik, ki nakazuje začetek postopka injiciranja.

Injekcijskega peresnika ne dvignite s kože.

- Še naprej držite napolnjen injekcijski peresnik na kožo in počasi štejte do **polnih 10 sekund.**
- Po 10 sekundah izvlecite napolnjen injekcijski peresnik naravnost ven, da potegnete iglo iz mesta injiciranja.
- Še nekaj sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Če vidite kri na mestu injiciranja, jo obrišite.



4 Potrdite vnos injekcije.

- **Preverite okroglo prikazno okence.** Okence postane **rumeno**, če je bil dostavljen celotni odmerek.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen ne uporabljajte ponovno. Primeren je samo za **enkratno uporabo.**



5 Odstranjevanje.

- Pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika položite na ravno, trdno površino.

Nasvet: **ne držite pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika.** Obstaja možnost, da se poškodujete z iglo.

- Iglo vstavite v pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika.
- **Čvrsto** pritiskajte, dokler ne zaslišite klika, ki pomeni, da je igla zaprta. Morda boste morali uporabiti obe roki. Ko je napolnjen injekcijski peresnik zaprt, ni več tveganja za poškodbo.
- Odpadke ustrezno odstranite.

Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam bo dal navodila o odstranjevanju uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika Avonex Pen, na primer v odpadke za ostre predmete. Sledite lokalnim predpisom.