

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

AVONEX 30mikrogramov (interferon beta-1a) Flip-off pakiranje

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov - prašek in topilo za raztopino za injiciranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala zdravila AVONEX vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije vsebuje viala 1,0 ml raztopine. Koncentracija interferona beta-1a je 30 mikrogramov na ml.

Po standardu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za naravni interferon beta, kot ga določa drugi mednarodni standard za humani fibroblastni interferon (Gb-23-902-531), vsebuje 30 mikrogramov zdravila AVONEX 6 milijonov i.e. protivirusne aktivnosti. Aktivnost po drugih standardih ni znana.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in topilo za raztopino za injiciranje.

Viala vsebuje bel do smetanasto bel liofilizat.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVONEX je namenjen zdravljenju pokretnih bolnikov s ponavljajočo se multiplo sklerozo (MS), ki so v obdobju preteklih treh let doživeli vsaj dva povratna napada nevrološke disfunkcije (relapsa), brez dokazov o postopnem napredovanju med relapsi. AVONEX upočasnjuje napredovanje prizadetosti in zmanjšuje pogostost relapsov.

AVONEX je namenjen tudi zdravljenju 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 MS (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.

Odrasli: Priporočen odmerek zdravila AVONEX za zdravljenje ponavljajoče se MS je 30 mikrogramov (1 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.

Otroci in mladostniki: Zdravilo AVONEX ni bilo preizkušeno pri bolnikih, starih 16 let ali manj. Zaradi tega se AVONEX ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Starostniki: V klinične študije zdravila AVONEX 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 zdravilne učinkovine ni teoretičnega razloga za morebitne zahteve po zmanjševanju odmerka pri starostnikih.

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.

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.

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 kronična napredujoča MS.

4.3 Kontraindikacije

- uvedba zdravljenja med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivostno reakcijo na naravni ali rekombinantni interferon- β , humani albumin ali katero od pomožnih snovi
- pri bolnikih s prisotno hudo depresijo in/ali samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 z zdravilom AVONEX, naročite, naj svojega zdravnika takoj obvestijo o vseh morebitnih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih.

Bolnike z depresijo morate skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom AVONEX 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, zlasti še, 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.

V okviru postmarketinških izkušenj 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, 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 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. Podatki o bolnikih, zdravljenih z zdravilom AVONEX do dve leti, kažejo, da približno 8% teh bolnikov razvije nevtralizirajoča protitelesa.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izpeljana ni bila nobena uradna študija na ljudeh o medsebojnem delovanju zdravil z zdravilom AVONEX.

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 pri dajanju 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. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Avonex pri nosečnicah. Razpoložljivi podatki kažejo, da obstaja povečano tveganje za spontani abortus. Uvedba zdravljenja med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, in tiste, ki zanosijo, je potrebno seznaniti z možnimi nevarnostmi in zdravljenje z zdravilom AVONEX po potrebi prekiniti (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki se jim je bolezen pred začetkom zdravljenja velikokrat ponavljala, je treba pretehtati smiselnost uporabe Avonexa v nosečnosti, glede na tveganje spontanega abortusa ali hujše ponovitve bolezni po prekinitvi zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se AVONEX izloča v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih, se je potrebno odločiti za prekinitev dojenja ali zdravljenja z zdravilom AVONEX.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu zdravila AVONEX na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Neželene reakcije centralnega živčnega sistema lahko pri občutljivih bolnikih nekoliko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Največja incidenca neželenih učinkov 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. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraženi na začetku zdravljenja, z nadaljnjim zdravljenjem pa njihova pogostnost upada.

Po injekcijah 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 hipertoničnosti in/ali hude mišične šibkosti, ki preprečujejo hotne gibe. Te epizode trajajo le nekaj časa - časovno so povezane z injekcijami zdravila in se lahko ponovno pojavijo po kasnejših injekcijah. V nekaterih primerih so ti simptomi združeni z gripi podobni simptomi.

Pogostnosti neželenih učinkov so izražene z enoto "bolnikov x let", po naslednjih kategorijah:

Zelo pogosti (>1/10 bolnikov x let);
Pogosti (>1/100, <1/10 bolnikov x let);
Občasni (>1/1.000, <1/100 bolnikov x let);
Redki (>1/10.000, <1/1.000 bolnikov x let);
Zelo redki (<1/10.000 bolnikov x let);

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

IZKUŠNJE IZ ŠTUDIJ (klinična preskušanja in opazovalne študije z dolžino spremljanja bolnikov od dveh do šestih let)

Presnovne in prehranske motnje <i>Pogosti</i> Psihiatrične motnje <i>pogosti</i>	anoreksija nespečnost, depresija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja <i>zelo pogosti</i> <i>pogosti</i>	glavobol* hipestezija, spastičnost mišic
Žilne bolezni <i>pogosti</i>	pordelost
Bolezni dihal <i>pogosti</i> <i>redki</i>	rinoreja dispneja

Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	bruhanje, driska, navzeja*
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	izpuščaj, povečano znojenje, udarnine alopecija
Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva <i>pogosti</i>	mišični krči, bolečine v vratu, mialgija*, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, mišična okorelost, mišičnoskeletna okorelost
Motnje reprodukcije <i>občasni</i>	metroragija, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>zelo pogosti</i> <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	gripi podobni simptomi, zvišana telesna temperatura*, mrzlica*, znojenje* bolečine na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, astenija*, bolečine, utrujenost*, bolehnost, nočno znojenje pekoč občutek na mestu injiciranja
Preiskave <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšan hematokrit, povečana koncentracija kalija v krvi, povečana koncentracija dušika iz sečnine v krvi zmanjšano število trombocitov

*Pogostnost pojavljanja je večja na začetku zdravljenja.

Drugi neželeni učinki, ki so jih ugotovili na podlagi spontanega poročanja in njihova pogostnost ni znana, so:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pancitopenija, trombocitopenija
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroza, hipertiroza
Psihiatrične motnje	anksioznost, samomor, psihoza, zmedenost, čustvena labilnost
Bolezni živčevja	nevrološki simptomi, sinkopa (1), hipertoniya, omotica, parestezije, epileptični napadi, migrena
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija, aritmije, kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni	vazodilatacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, avtoimunski hepatitis, jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	pruritus, vezikulozni izpuščaj, urtikarija, poslabšanje psoriaze, angioedem
Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva	mišična šibkost, artritis, sistemski lupus eritematozus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja(2), nekroza na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, bolečine v prsih
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (angioedem, dispneja, koprivnica, izpuščaj, srbeč izpuščaj), alergijske reakcije anafilaktične reakcije, anafilaktični šok
Preiskave	zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter
Infekcijske in parazitske bolezni	absces na mestu injiciranja (2)

(1) Po 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 injicijah zdravila.

(2) Poročali 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.

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. Izdelujejo jih evkarionske 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 AVONEX (interferon beta-1a) sta glikozilirana in imata en N-členski kompleksen ogljikovodikov 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.

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 povzročeni genski produktov in označevalcev. Ti vključujejo MHC razreda I, protein Mx, 2' / 5' – oligoadenilat ligaza, β_2 mikroglobulin in neopterin. Nekatere od teh produktov so merili v frakcijah seruma in krvi bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom AVONEX. Po enem samem intramuskularnem odmerku zdravila AVONEX so ostale ravni teh produktov v serumu dvignjene vsaj štiri dni in do enega tedna.

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

Učinki zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani v s placebom kontrolirani, študiji, opravljeni na 301 bolniku (AVONEX n=158, placebo n=143) s ponavljajočo se MS. Bolniki so pri študiji, zaradi njene oblike, 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 bolnikih 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 (AVONEX 30 mikrogramov n=402, 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 (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 % (dve 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 pri 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.

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 pet in 15 urami po odmerku in upada z razpolovnim časom približno deset ur. Ob ustreznem upoštevanju hitrosti absorpcije z mesta injiciranja znaša izračunana biološka uporabnost približno 40 %. Brez takšnega upoštevanja je izračunana biološka uporabnost večja. Intramuskularna biološka uporabnost je trikrat večja kot subkutana. 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 monoklonalnim 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.

Mutageneza: izvedeni so bili omejeni, a pomembni testi mutageneze. Rezultati so bili negativni.

Vpliv na plodnost: Študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo velikih 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.

Podatki o učinku interferona beta-1a na plodnost moških niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Humani serumski albumin,
natrijev hidrogenfosfat,
natrijev dihidrogenfosfat,
natrijev klorid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

AVONEX je treba aplicirati kar se da neposredno po rekonstituciji. Vendar pa lahko rekonstituirano raztopino shranjujemo pri temperaturi 2 °C – 8 °C do 6 ur pred injiciranjem.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

NE ZAMRZUJTE liofiliziranega ali rekonstituiranega zdravila.

Glejte poglavje 6.3 za rok uporabnosti in pogoje shranjevanja po rekonstituciji.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

AVONEX je na voljo v pakiranju s štirimi posameznimi odmerki. Vsak odmerek je v 3 ml viali s 13 mm brombutilovim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovom. Priložena je tudi napolnjena steklena brizga topila za rekonstitucijo (voda za injekcije) in dve igli.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Za rekonstituiranje zdravila AVONEX za injiciranje uporabite priloženo napolnjeno brizgo s topilom. Ne uporabljajte nobenega drugega topila. Vsebino brizge vbrizgajte v vialo zdravila AVONEX z zeleno rekonstitucijsko iglo. Vsebino vialo s previdnimi krožnimi gibi mešajte, dokler se vsi delci ne raztopijo. NE TRESITE. Rekonstituirano zdravilo preglejte. Raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumene barve; če vsebuje delce snovi ali je kakšne druge barve, vialo ne smete uporabiti. Za uporabo 30 mikrogramov zdravila AVONEX po rekonstituciji potegnite vso tekočino (1 ml) iz vialo nazaj v brizgo (oznaka na napolnjeni brizgi). Igla za intramuskularno injiciranje (modra) je priložena. Raztopina ne vsebuje sredstev za konzerviranje. Vsaka viala zdravila AVONEX vsebuje samo en odmerek. Neuporabljeno raztopino zavrzite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BIOGEN IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/033/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 13. marec 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2002

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

AVONEX 30 mikrogramov (interferon beta-1a) BIO-SET pakiranje

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov - prašek in topilo za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala zdravila AVONEX BIO-SET vsebuje 30 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije vsebuje viala 1,0 ml raztopine. Koncentracija je 30 mikrogramov na ml.

Po standardu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za naravni interferon beta, kot ga določa drugi mednarodni standard za humani fibroblastni interferon (Gb-23-902-531), vsebuje 30 mikrogramov zdravila AVONEX 6 milijonov i.e. protivirusne aktivnosti. Aktivnost po drugih standardih ni znana.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in topilo za raztopino za injiciranje.

Viala vsebuje bel do smetanasto bel liofilizat.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVONEX je namenjen zdravljenju pokretnih bolnikov s ponavljajočo se multiplo sklerozo (MS), ki so v obdobju preteklih treh let doživeli vsaj dva povratna napada nevrološke disfunkcije (relapsa), brez dokazov o postopnem napredovanju med relapsi. AVONEX upočasnjuje napredovanje prizadetosti in zmanjšuje pogostost relapsov.

AVONEX je namenjen tudi zdravljenju 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 MS (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.

Odrasli: Priporočen odmerek zdravila AVONEX za zdravljenje ponavljajoče se MS je 30 mikrogramov (1 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.

Otroci in mladostniki: Zdravilo AVONEX ni bilo preizkušeno pri bolnikih, starih 16 let ali manj. Zaradi tega se AVONEX ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Starostniki: V klinične študije zdravila AVONEX 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 zdravilne učinkovine ni teoretičnega razloga za morebitne zahteve po zmanjševanju odmerka pri starostnikih.

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.

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.

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 kronična napredujoča MS.

4.3 Kontraindikacije

- uvedba zdravljenja med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivostno reakcijo na naravni ali rekombinantni interferon- β , humani albumin ali katero od pomožnih snovi
- pri bolnikih s prisotno hudo depresijo in/ali samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 z zdravilom AVONEX, naročite, naj svojega zdravnika takoj obvestijo o vseh morebitnih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih.

Bolnike z depresijo morate skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom AVONEX 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, zlasti še, 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.

V okviru postmarketinških izkušenj 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, 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 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 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. Podatki o bolnikih, zdravljenih z zdravilom AVONEX do dve leti, kažejo, da približno 8% teh bolnikov razvije nevtralizirajoča protitelesa.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izpeljana ni bila nobena uradna študija na ljudeh o medsebojnem delovanju zdravil z zdravilom AVONEX.

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. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Avonex pri nosečnicah. Razpoložljivi podatki kažejo, da obstaja povečano tveganje za spontani abortus. Uvedba zdravljenja med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, in tiste, ki zanosijo, je potrebno seznaniti z možnimi nevarnostmi in zdravljenje z zdravilom AVONEX po potrebi prekiniti (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki se jim je bolezen pred začetkom zdravljenja velikokrat ponavljala, je treba pretehtati smiselnost uporabe Avonexa v nosečnosti, glede na tveganje spontanega abortusa ali hujše ponovitve bolezni po prekinitvi zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se AVONEX izloča v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih, se je potrebno odločiti za prekinitev dojenja ali zdravljenja z zdravilom AVONEX.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila AVONEX na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni bilo izvedenih. Neželene reakcije centralnega živčnega sistema lahko pri občutljivih bolnikih nekoliko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (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. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraženi na začetku zdravljenja, z nadaljnjim zdravljenjem pa njihova pogostnost upada.

Po injekcijah 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 hipertoniije in/ali hude mišične šibkosti, ki preprečujejo hotne gibe. Te epizode trajajo le nekaj časa - časovno so povezane z injekcijami zdravila in se lahko ponovno pojavijo po kasnejših injekcijah. V nekaterih primerih so ti simptomi združeni z gripi podobni simptomi.

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

- Zelo pogosti (>1/10 bolnikov x let);
- Pogosti (>1/100, <1/10 bolnikov x let);
- Občasni (>1/1.000, <1/100 bolnikov x let);
- Redki (>1/10.000, <1/1.000 bolnikov x let);
- Zelo redki (<1/10.000 bolnikov x let);

Produkt števila bolnikov in časa je seštevček posameznih enot časa, ko je bil bolnik v študiji izpostavljen zdravilu AVONEX, preden je imel neželeni pojav. Na primer: rezultat 100 oseb x let bi lahko dobili pri 100 bolnikih, ki so bili zdravljeni eno leto, ali pri 200 bolnikih, ki so bili zdravljeni pol leta.

IZKUŠNJE IZ ŠTUDIJ (klinična preskušanja in opazovalne študije z dolžino spremljanja bolnikov od dveh do šestih let)

Presnovne in prehranske motnje	
<i>pogosti</i>	anoreksija
Psihiatrične motnje	
<i>pogosti</i>	nespečnost, depresija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	
<i>zelo pogosti</i> <i>pogosti</i>	glavobol* hipestezija, spastičnost mišic
Žilne bolezni	
<i>pogosti</i>	pordelost
Bolezni dihal	
<i>pogosti</i>	rinoreja

<i>redki</i>	dispneja
Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	bruhanje, driska, navzeja*
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	izpuščaj, povečano znojenje, udarnine alopecija
Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva <i>pogosti</i>	mišični krči, bolečine v vratu, mialgija*, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, mišična okorelost, mišičnoskeletna okorelost
Motnje reprodukcije <i>občasni</i>	metroragija, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>zelo pogosti</i> <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	gripi podobni simptomi, zvišana telesna temperatura*, mrzlica*, znojenje* bolečine na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, astenija*, bolečine, utrujenost*, bolehnost, nočno znojenje pekoč občutek na mestu injiciranja
Preiskave <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšan hematokrit, povečana koncentracija kalija v krvi, povečana koncentracija dušika iz sečnine v krvi, zmanjšano število trombocitov

*Pogostnost pojavljanja je večja na začetku zdravljenja.

Drugi neželeni pojavi, ki so jih ugotovili na podlagi spontanega poročanja in njihova pogostnost ni znana, so:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pancitopenija, trombocitopenija
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroza, hipertiroza
Psihiatrične motnje	anksioznost, samomor, psihoza, zmedenost, čustvena labilnost
Bolezni živčevja	nevrolški simptomi, sinkopa (1), hipertoniya, omotica, parestezije, epileptični napadi, migrena
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija, aritmije, kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni	vazodilatacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, avtoimunski hepatitis,

	jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	pruritus, vezikulozni izpuščaj, urtikarija, poslabšanje psoriaze, angioedem
Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva	mišična šibkost, artritis, sistemski lupus eritematozus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja(2), nekroza na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, bolečine v prsih
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (angioedem, dispneja, koprivnica, izpuščaj, srbeč izpuščaj), alergijske reakcije, anafilaktične reakcije, anafilaktični šok
Preiskave	zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter
Infekcijske in parazitske bolezni	absces na mestu injiciranja (2)

(1) Po 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 injekcijah zdravila.

(2) Poročali 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.

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. Izdelujejo 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 AVONEX (interferon beta-1a) sta glikozilirana in imata en N-členski kompleksen ogljikovodikov 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.

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 ligaza, β_2 mikroglobulin in neopterin. Nekatere od teh produktov so merili

v frakcijah seruma in krvi bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom AVONEX. Po enem samem intramuskularnem odmerku zdravila AVONEX so ostale ravni teh produktov v serumu dvignjene 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.

Učinki zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani v s placebom kontrolirani, študiji, opravljeni na 301 bolniku (AVONEX n=158, placebo n=143) s ponavljajočo se multiplo sklerozo. Bolniki so pri študiji, zaradi njene oblike, 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 (AVONEX 30 mikrogramov n=402, 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 (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 % (dve 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 poštev le za bolnike, razvrščene v razred z visokim tveganjem.

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 deset ur. Ob ustreznem upoštevanju hitrosti absorpcije z mesta injiciranja znaša izračunana biološka uporabnost približno 40 %. Brez takšnega upoštevanja je izračunana biološka uporabnost večja. Intramuskularna biološka uporabnost je trikrat večja kot subkutana. 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 monoklonalnim 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.

Mutageneza: izvedeni so bili omejeni, a pomembni testi mutageneze. Rezultati so bili negativni.

Vpliv na plodnost: Študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo velikih 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.

Podatki o učinku interferona beta-1a na plodnost moških niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Humani serumski albumin,
natrijev hidrogenfosfat,
natrijev dihidrogenfosfat,
natrijev klorid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

AVONEX je treba aplicirati kar se da neposredno po rekonstituciji. Vendar pa lahko rekonstituirano raztopino shranjujemo pri temperaturi 2 °C – 8 °C do 6 ur pred injiciranjem.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

NE ZAMRZUJTE liofiliziranega ali rekonstituiranega zdravila.

Glejte poglavje 6.3 za rok uporabnosti in pogoje shranjevanja po rekonstituciji.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

AVONEX je na voljo v pakiranju s štirimi posameznimi odmerki. Vsak odmerek je v 3 ml viali z BIO-SET nastavkom in s 13 mm brombutilovim gumijastim zamaškom. Priložena je tudi napolnjena 1 ml steklena brizga s topilom za rekonstitucijo (voda za injekcije) in ena igla.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Za rekonstituiranje zdravila AVONEX za injiciranje uporabite priloženo napolnjeno brizgo s topilom. Ne uporabljajte nobenega drugega topila. Vsebino brizge vbrizgajte v vialo zdravila AVONEX tako,

da napolnjeno brizgo povežete z BIO-SET nastavkom. Vsebino vial s previdnimi krožnimi gibi mešajte, dokler se vsi delci ne raztopijo; NE TRESITE. Rekonstituirano zdravilo preglejte. Raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumene barve; če vsebuje delce snovi ali je kakšne druge barve, vial ne smete uporabiti. Za uporabo 30 µg zdravila AVONEX po rekonstituciji potegnite vso tekočino (1 ml) iz vial nazaj v brizgo (oznaka na napolnjeni brizgi). Igla za intramuskularno injiciranje (modra) je priložena. Raztopina ne vsebuje sredstev za konzerviranje. Vsaka viala zdravila AVONEX vsebuje samo en odmerek. Neuporabljeno raztopino zavržite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BIOGEN IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/033/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 13. marec 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2002

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5ml (Interferon beta-1a) Raztopina za injiciranje

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Koncentracija je 30 mikrogramov na 0,5 ml.

Po standardu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za naravni interferon beta, kot ga določa drugi mednarodni standard za humani fibroblastni interferon (Gb-23-902-531), vsebuje 30 mikrogramov zdravila AVONEX 6 milijonov i.e. protivirusne aktivnosti. Aktivnost po drugih standardih ni znana.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVONEX je namenjen zdravljenju pokretnih bolnikov s ponavljajočo se multiplo sklerozo (MS), ki so v obdobju preteklih treh let doživeli vsaj dva povratna napada nevrološke disfunkcije (relapsa), brez dokazov o postopnem napredovanju med relapsi. AVONEX upočasnjuje napredovanje prizadetosti in zmanjšuje pogostost relapsov.

AVONEX je namenjen tudi zdravljenju 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 MS (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.

Odrasli: Priporočen odmerek zdravila AVONEX za zdravljenje ponavljajoče se MS je 30 mikrogramov (1 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.

Otroci in mladostniki: Zdravilo AVONEX ni bilo preizkušeno pri bolnikih, starih 16 let ali manj. Zaradi tega se AVONEX ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Starostniki: V klinične študije zdravila AVONEX 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 zdravilne učinkovine ni teoretičnega razloga za morebitne zahteve po zmanjševanju odmerka pri starostnikih.

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.

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.

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 kronična napredujoča MS.

4.3 Kontraindikacije

- uvedba zdravljenja med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivostno reakcijo na naravni ali rekombinantni interferon- β ali katero od pomožnih snovi
- pri bolnikih s prisotno hudo depresijo in/ali samomorilnimi nagnjenji (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 z zdravilom AVONEX, naročite, naj svojega zdravnika takoj obvestijo o vseh morebitnih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih.

Bolnike z depresijo morate skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom AVONEX 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, zlasti še, 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.

V okviru postmarketinških izkušenj 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, 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 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 raznih analiz, da bi odkrili serumska protitelesa za interferone, omejuje zmožnost za primerjavo antigenosti med različnimi zdravili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izpeljana ni bila nobena uradna študija na ljudeh o medsebojnem delovanju zdravil z zdravilom AVONEX.

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 pri dajanju 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. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Avonex pri nosečnicah. Razpoložljivi podatki kažejo, da obstaja povečano tveganje za spontani abortus. Uvedba zdravljenja med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, in tiste, ki zanosijo, je potrebno seznaniti z možnimi nevarnostmi in zdravljenje z zdravilom AVONEX po potrebi prekiniti (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki se jim je bolezen pred začetkom zdravljenja velikokrat ponavljala, je treba pretehtati smiselnost uporabe Avonexa v nosečnosti, glede na tveganje spontanega abortusa ali hujše ponovitve bolezni po prekinitvi zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se AVONEX izloča v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih, se je potrebno odločiti za prekinitev dojenja ali zdravljenja z zdravilom AVONEX.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila AVONEX na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni bilo izvedenih. Neželene reakcije centralnega živčnega sistema lahko pri občutljivih bolnikih nekoliko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte oglavje 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. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraženi na začetku zdravljenja, z nadaljnjim zdravljenjem pa njihova pogostnost upada.

Po injekcijah 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 hipertoničnosti in/ali hude mišične šibkosti, ki preprečujejo hotne gibe. Te epizode trajajo le nekaj časa - časovno so povezane z injekcijami zdravila in se lahko ponovno pojavijo po kasnejših injekcijah. V nekaterih primerih so ti simptomi združeni z gripi podobni simptomi.

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

Zelo pogosti (>1/10 bolnikov x let);
Pogosti (>1/100, <1/10 bolnikov x let);
Občasni (>1/1.000, <1/100 bolnikov x let);
Redki (>1/10.000, <1/1.000 bolnikov x let);
Zelo redki (<1/10.000 bolnikov x let);

Produkt števila bolnikov in časa je seštevek posameznih enot časa, ko je bil bolnik v študiji izpostavljen zdravilu Avonex, preden je imel neželeni pojav. Na primer: rezultat 100 oseb x let bi lahko dobili pri 100 bolnikih, ki so bili zdravljeni eno leto, ali pri 200 bolnikih, ki so bili zdravljeni pol leta.

IZKUŠNJE IZ ŠTUDIJ (klinična preskušanja in opazovalne študije z dolžino spremljanja bolnikov od dveh do šestih let)

Presnovne in prehranske motnje	
<i>pogosti</i>	anoreksija
Psihiatrične motnje	
<i>pogosti</i>	nespečnost, depresija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	
<i>zelo pogosti</i>	glavobol*
<i>pogosti</i>	hipestezija, spastičnost mišic
Žilne bolezni	
<i>pogosti</i>	pordelost
Bolezni dihal	
<i>pogosti</i>	rinoreja
<i>redki</i>	dispneja

Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	bruhanje, driska, navzeja*
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	izpuščaj, povečano znojenje, udarnine alopecija
Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva <i>pogosti</i>	mišični krči, bolečine v vratu, mialgija*, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, mišična okorelost, mišičnoskeletna okorelost
Motnje reprodukcije <i>občasni</i>	metroragija, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>zelo pogosti</i> <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	gripi podobni simptomi, zvišana telesna temperatura*, mrzlica*, znojenje* bolečine na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, astenija*, bolečine, utrujenost*, bolehnost, nočno znojenje pekoč občutek na mestu injiciranja
Preiskave <i>pogosti</i> <i>občasni</i>	zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšan hematokrit, povečana koncentracija kalija v krvi, povečana koncentracija dušika iz sečnine v krvi zmanjšano število trombocitov

*Pogostnost pojavljanja je večja na začetku zdravljenja.

Drugi neželeni pojavi, ki so jih ugotovili na podlagi spontanega poročanja in njihova pogostnost ni znana, so:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pancitopenija, trombocitopenija
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroza, hipertiroza
Psihiatrične motnje	anksioznost, samomor, psihoza, zmedenost, čustvena labilnost
Bolezni živčevja	nevrolški simptomi, sinkopa (1), hipertoniya, omotica, parestezije, epileptični napadi, migrena
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija, aritmije, kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni	vazodilatacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, avtoimunski hepatitis, jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	pruritus, vezikulozni izpuščaj,

	urtikarija, poslabšanje psoriaze, angioedem
Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva	mišična šibkost, artritis, sistemski lupus eritematozus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja(2), nekroza na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, bolečine v prsih
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (angioedem, dispneja, koprivnica, izpuščaj, srbeč izpuščaj), alergijske reakcije, anafilaktične reakcije, anafilaktični šok
Preiskave	zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter
Infekcijske in parazitske bolezni	absces na mestu injiciranja (2)

(1) Po 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 injicijah zdravila.

(2) Poročali 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.

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. Izdelujejo 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 AVONEX (interferon beta-1a) sta glikozilirana in imata en N-členski kompleksen ogljikovodikov 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.

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 ligaza, β_2 mikroglobulin in neopterin. Nekateri od teh produktov so merili v frakcijah seruma in krvi bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom AVONEX. Po enem samem

intramuskularnem odmerku zdravila AVONEX so ostale ravni teh produktov v serumu dvignjene 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.

Učinki zdravila AVONEX pri zdravljenju MS so bili prikazani v s placebom kontrolirani, študiji, opravljeni na 301 bolniku (AVONEX n=158, placebo n=143) s ponavljajočo se multiplo sklerozo. Bolniki so pri študiji, zaradi njene oblike, 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 bolnikih 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 (AVONEX 30 mikrogramov n=402, 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 (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.

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 deset ur. Ob ustreznem upoštevanju hitrosti absorpcije z mesta injiciranja znaša izračunana biološka uporabnost približno 40 %. Brez takšnega upoštevanja je izračunana biološka uporabnost večja. Intramuskularna biološka uporabnost je trikrat večja kot subkutana. 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 monoklonalnim 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.

Mutageneza: izvedeni so bili omejeni, a pomembni testi mutageneze. Rezultati so bili negativni.

Vpliv na plodnost: Študije plodnosti in razvoja so opravili pri opicah Rhesus s sorodno obliko interferona beta-1a. Pri zelo velikih 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.

Podatki o učinku interferona beta-1a na plodnost moških niso 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

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

NE ZAMRZUJTE.

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

Shranjujte v originalni ovojnini (zaprt plastičen ovoj), da zdravilo zaščitite pred svetlobo (glejte poglavje 6.5).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

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

Ko zdravilo AVONEX postavite iz hladilnika, napolnjeno 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 brizge ne smete uporabiti. Priložena je injekcijska igla za intramuskularno injiciranje. Raztopina ne vsebuje sredstev za konzerviranje. Vsaka napolnjena brizga zdravila AVONEX vsebuje samo en odmerek. Neuporabljeno raztopino zavržite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BIOGEN IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/033/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 13. marec 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2002

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

Biogen Idec Inc., 14 Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts 02142, ZDA.

Idec Inc., 5000 Davis Drive, POB 14627, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, ZDA.

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

BIOGEN IDEC B.V., Robijnlaan 8, 2132 WX Hoofddorp, Nizozemska.

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS, Biogen Idec Allé 1, DK-3400 Hillerød, Danska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glej Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

• **DRUGI POGOJI**

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**AVONEX 30 µg (Interferon beta 1a)
Flip-Off pakiranje**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR
ZUNANJE NI**

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30µg prašek in topilo za raztopino za injiciranje.
Interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 30 µg (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Humani serumski albumin, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat in natrijev dihidrogenfosfat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranja s štirimi odmerki vsebujejo: vialo z zdravilom, brizgo, napolnjeno z vodo za injekcije, dve igli: eno za rekonstitucijo (zeleno) in eno za intramuskularno uporabo (modra).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo po rekonstituciji s topilom. Pred uporabo natančno preberite navodilo za uporabo.

**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 pri temperaturi do 25 °C.
NE ZAMRZUJTE.

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 IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

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

EU/1/97/033/001

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

<Serija, Batch, Lot>

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

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

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 µg prašek in topilo za raztopino za injiciranje
Interferon beta-1a

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOGEN IDEC LIMITED

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Zdravilo (3 ml viala):

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AVONEX, 30µg prašek za raztopino za injiciranje
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodila za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

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

30 µg interferona beta-1a

6. DRUGI PODATKI

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

Topilo za rekonstitucijo: (napolnjena 1 ml brizga)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

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

1 ml

6. DRUGI PODATKI

**AVONEX 30 µg (Interferon beta 1a)
BIO-SET pakiranje**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR
ZUNANJE NI**

BIO-SET PAKIRANJE



1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 µg prašek in topilo za raztopino za injiciranje.
Interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 30 µg (6 milijonov i.e.) interferona beta -1a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Humani serumski albumin, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat in natrijev dihidrogenfosfat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranja s štirimi odmerki vsebujejo: vialo z BIO-SET nastavkom, ki vsebuje zdravilo, brizgo, napolnjeno z vodo za injekcije in eno iglo za intramuskularno uporabo .

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo po rekonstituciji s topilom. Pred uporabo natančno preberite navodilo za 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 pri temperaturi do 25 °C.
NE ZAMRZUJTE.

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 IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

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

EU/1/97/033/002

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE IZDELKA

<Batch, Lot>

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

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

1 IME ZDRAVILA

AVONEX 30 µg prašek in topilo za raztopino za injiciranje
Interferon beta-1a

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOGEN IDEC LIMITED

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Zdravilo (3 ml viala):

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AVONEX 30 μ g prašek za raztopino za injiciranje
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodila za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

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

30 μ g interferona beta-1a

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Topilo za rekonstitucijo: (napolnjena 1 ml brizga)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

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

1 ml

6. DRUGI PODATKI

**AVONEX 30 µg/0,5 ml (interferon beta-1a)
Raztopina za injiciranje**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 µg/0,5 ml raztopina za injiciranje.
Interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

Škatla s štirimi napolnjenimi 0,5 ml brizgami raztopine. Vsaka 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 natančno preberite 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.

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

NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini (zaprtem plastičnem ovoju), da zdravilo zaščitite 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 IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

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

EU/1/97/033/003

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

<Batch, Lot>

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

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

1. IME ZDRAVILA

AVONEX 30 µg/0,5 ml raztopina za injiciranje
Interferon beta-1a

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOGEN IDEC LIMITED

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, Lot>

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AVONEX 30 µg/0,5 ml raztopina za injiciranje
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodila za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

<Batch, 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 µg (interferon beta 1a)
Flip-off pakiranje**

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- 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.

Navodilo vsebuje:

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. Dodatne informacije

Ime tega zdravila je:

AVONEX 30µg prašek in topilo za raztopino za injiciranje

Interferon beta-1a

Flip-off pakiranje

- Vsaka viala AVONEX Flip-off pakiranja vsebuje 30 miligramov (µg) (6 milijonov i.e.) učinkovine interferon beta-1a. Ko je raztopina pripravljena za injiciranje, vsebuje viala 1,0 ml raztopine. Koncentracija v tej raztopini je 30 µg na ml.
- Pomožne snovi so: humani serumski albumin, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat in natrijev dihidrogenfosfat.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BIOGEN IDEC LIMITED

5 Roxborough Way

Foundation Park

Maidenhead

Berkshire

SL6 3UD

Velika Britanija

Izdelovalec:

BIOGEN IDEC BV

Robijnlaan 8

NL-2132 WX Hoofddorp - Nizozemska

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS

Biogen Idec Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danska

1. KAJ JE ZDRAVILO AVONEX IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

AVONEX je na voljo kot prašek in topilo za raztopino za injiciranje. V škatli zdravila AVONEX so štiri posamezni odmerki. Vsak odmerek vsebuje vialo, v kateri je bel do sivkasto bel prašek, skupaj z napolnjeno brizgo z vodo za injekcije za pripravo raztopine in dve igli (zelena za pripravo raztopine in modra za intramuskularno injiciranje).

Interferon beta-1a spada v skupino snovi, ki pomagajo uravnati vaš imunski sistem.

AVONEX se uporablja za zdravljenje ponavljajočih oblik multiple skleroze (MS). Ponovitev pomeni, da se simptomi MS najprej močno razvijejo, nato pa se izboljšajo ali izginejo. AVONEX je pokazal učinkovitost pri zaviranju napredovanja bolezni in zmanjšanju pogostosti ponovitev.

AVONEX lahko uporabljate tudi, če ste imeli en sam pojav povezan z MS, vendar vaš zdravnik meni, da bi pri vas lahko prišlo do razvoja MS.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO AVONEX

Ne uporabljajte zdravila AVONEX, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če ste preobčutljivi za (alergični na) interferon beta, človeški serumski albumin ali katero koli drugo sestavino zdravila AVONEX,
- če imate resno depresijo ali če razmišljate o samomoru,

Ne začnite uporabljati zdravila AVONEX, če ste noseči.

Pri uporabi zdravila AVONEX bodite posebej pozorni, če imate ali ste imeli:

- depresijo ali podobne težave, ki so vplivale na vaše razpoloženje;
- misli o samomoru;
- epilepsije ali druge oblike napadov, ki jih ni možno nadzorovati z zdravili;
- resne težave z ledvicami ali jetri;
- motnje v delovanju kostnega mozga, ki so lahko vzrok za povečano tveganje okužb, krvavitve ali slabokrvnost;
- težave s srcem, ki lahko povzročajo simptome, kot so bolečine v prsih (angina pectoris), zlasti po kakšni dejavnosti, otekle gležnje, težko dihanje (kongestivno srčno popuščanje) ali nepravilen srčni utrip (aritmijo).

Spremembe v razpoloženju, razmišljanje o samomoru, nenavadno počutje žalosti, tesnobe ali ničvrednosti morate takoj sporočiti vašemu zdravniku.

Če ste že kdaj prej imeli katero od zgoraj navedenih stanj, se pogovorite s svojim zdravnikom, saj boste morda potrebovali dodaten nasvet ali skrbnejše spremljanje. Če se katero od zgoraj navedenih stanj, medtem ko jemljete AVONEX, poslabša, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Če trenutno jemljete kakšno zdravilo, ki lahko povzroča težave z jetri, ali če pijete preveč alkohola, vam bo vaš zdravnik morda odredil krvne preiskave, da se prepriča, če vam jetra še vedno delujejo pravilno.

Če morate v bolnišnico ali k družinskemu zdravniku zaradi kakršnegakoli zdravljenja ali krvnih preiskav, ne pozabite medicinski sestri/zdravniku povedati, da dobivate AVONEX, saj lahko ta vpliva na rezultate preiskav.

Uporaba zdravila AVONEX pri bolnikih, mlajših od 16 let ni dovoljena.

Nosečnost in dojenje:

- **Zdravila AVONEX ne smete uporabljati, če ste noseči.**
- **Če bi lahko zanosili**, morate med jemanjem AVONEXA uporabljati kontracepcijo.
- **Če načrtujete, da bi imeli otroka ali če zanosite**, medtem ko uporabljate AVONEX, se morate posvetovati z zdravnikom. Nato se bosta skupaj odločila, če boste z zdravljenjem nadaljevali ali ne.
- **Če želite dojit**, se najprej posvetujte z vašim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

Določeni neželeni učinki, kot je vrtoglavica, ki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so uporabljali to zdravilo, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste tudi vi med prizadetimi in imate občutek, da bi lahko bile vaše sposobnosti zmanjšane, se morate izogibati vožnji avtomobila in upravljanju s stroji.

Jemanje drugih zdravil:

Na ljudeh ni bila izpeljana nobena uradna študija o medsebojnem delovanju zdravil z zdravilom AVONEX, vendar pa izkušnje kažejo, da AVONEX navadno ne moti delovanja drugih zdravil. Zlasti pa so klinične študije pokazale, da bolniki z MS ob ponovitvah bolezni lahko jemljejo zdravilo AVONEX in adrenokortikotropne hormone (ACTH) (zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje vnetij).

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če jemljete kakršna koli zdravila proti epilepsiji ali depresiji. Druga zdravila, ki vsebujejo interferon, lahko zmanjšajo sposobnost telesa, da se znebi teh drugih zdravil, kar povečuje tveganje za pojav neželenih učinkov. Možno je, da ima lahko tudi AVONEX podoben učinek.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi tista, ki ste jih dobili brez recepta ali zeliščne pripravke.

Zdravilo AVONEX je treba dajati samostojno; ne mešajte ga z drugimi tekočinami za injiciranje.

Važna informacija o nekaterih sestavinah zdravila AVONEX:

To zdravilo je v bistvu »brez natrija«. Vsak tedenski odmerek vsebuje manj kot 23 mg (1 mmol) natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO AVONEX

To zdravilo smete uporabljati le pod strogim zdravniškim nadzorom. Vedno uporabljajte zdravilo AVONEX natančno po navodilih zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje:

Odrasli: Običajen odmerek zdravila AVONEX je 30 µg (6 milijonov i.e.), vmešanega v 1,0 ml raztopine, injiciranega enkrat na teden. To zdravilo morate, če je le mogoče, uporabljati vsak teden na isti dan in ob istem času.

Otroci in mladostniki: Zdravilo AVONEX se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let.

Vsaka viala zdravila AVONEX vsebuje en sam odmerek. Morebitne ostanke tekočine v viali po injiciranju morate zavreči.

Navodilo za injiciranje:

Zdravilo AVONEX se injicira v mišico (intramuskularna uporaba). Priporočljivo je, da vsak teden uporabite drugo mesto injiciranja ter tako zmanjšate tveganje za pojav kožnega in mišičnega vnetja. Izogibajte se vsem predelom, kjer je koža odrgnjena, ranjena ali okužena ali če je na njej odprta rana.

Zdravilo AVONEX morate uporabljati pod vodstvom in nadzorom zdravnika. Zdravilo si lahko injicirate sami, če vaš zdravnik ali medicinska sestra ugotovi, da je to primerno in ko ste opravili

ustrezno usposabljanje iz tehnike intramuskularnega injiciranja. Naslednja navodila so namenjena osebi, ki bo injicirala zdravilo AVONEX.

Vsak posamezen odmerek vsebuje vialo zdravila AVONEX, napolnjeno brizgo z vodo za injekcije, iglo za rekonstitucijo (zelena) in iglo za injiciranje (modra). Vaše pakiranje zdravila Avonex že vsebuje iglo za injiciranje. Možno je, da vam bo zdravnik glede na vaše telesne značilnosti predpisal krajšo in tanjšo iglo. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če je to za vas primerno.

Priprava

Umijte si roke in poiščite čisto, trdo površino, kamor položite vse stvari, ki jih boste potrebovali za aplikacijo. Pripravite alkoholne krpice in obliže (niso priloženi), če sta vam zdravnik ali medicinska sestra priporočila, da jih uporabljajte.

Vzemite sestavne dele iz ovojnine in jih položite na površino.

Rekonstitucija (priprava raztopine za injiciranje)

Z vlečenjem odstranite kapico s podnožja napolnjene brizge. Bodite pozorni, da se ne dotaknete priključnega dela. Ne pritiskajte na bat.

Odprite rekonstitucijsko iglo (zelena), da se vidi priključni del. Čvrsto z zasukom pritrdite iglo na brizgo, tako da pokrivalo ostane na igli.

Odstranite pokrov z vialo zdravila AVONEX.

Z alkoholno krpico, če so vam priporočili, da jo uporabljajte, obrišite vrh vialo zdravila AVONEX.

Z vlečenjem odstranite pokrivalo z igle. Ne obračajte. Potisnite iglo skozi gumijasto opno na vrhu vialo z zdravilom AVONEX. Iglo usmerite ob stran vialo in počasi vbrizgajte VSO vodo za injekcije iz brizge v vialo. **OPOZORILO:** hitro dodajanje vode za injekcije iz brizge v vialo lahko povzroči penjenje, zaradi česar je rekonstituirani AVONEX težko izvleči.

Iglo in brizgo pustite pritrjeno na vialo, vsebino vialo pa nežno mešajte s krožnimi gibi, dokler se ves prašek ne raztopi. Izogibajte se močnemu tresenju vialo, saj bo to povzročilo peno. Če je raztopina motna, če ni brezbarvna ali rahlo rumenkasta ali če v njej vidite plavajoče delce, vialo zavrzite.

Preden boste izsesali rekonstituirano tekočino, potisnite bat do konca v brizgo, da odstranite zrak. Vialo postavite na delovno površino pod rahlim kotom. Igla naj v celoti ostane v viali, konica igle pa naj bo vedno pod robom raztopine. Počasi vsrkajte tekočino do oznake 1 ml na strani brizge.

Potegnite brizgo in iglo iz vialo. Obrnite in odstranite zeleno iglo z brizge. Bodite previdni, da se ne dotaknete priključne odprtine na brizgi.

Injiciranje

Pred injiciranjem si morate izbrati mesto injiciranja in ga očistiti z novo alkoholno krpico, če sta vam tako svetovala vaš zdravnik ali medicinska sestra. Za injiciranje zdravila AVONEX je priložena druga igla (modra). To je standardna igla za intramuskularno injiciranje. Po enakem postopku kot zgoraj z zasukom pritrdite modro iglo za injiciranje na brizgo. Da odstranite zrak, obrnite brizgo navzgor in jo nežno potrepeljajte, da se mehurčki pomaknejo proti vrhu. Previdno potisnite bat, da odstranite zrak, ne da bi pri tem izbrizgali več kot majhno kapljico tekočine. Z eno roko napnite kožo okrog mesta injiciranja (npr. gornji del stegna). Injiciranje zdravila Avonex v zadnjično mišico ni priporočljivo. Vstavite injekcijsko iglo s hitrim sunkom pod kotom 90° skozi kožo v mišico. Injekcijska igla mora popolnoma prodreti skozi. Počasi injicirajte, dokler se brizga ne izprazni. Če so vam svetovali, da uporabljate alkoholne obliže, na mesto injiciranja namestite tak obliž. Po potrebi injekcijsko mesto prekrijte z levkoplastom.

Pravilno ravnanje z odpadki

Ko ste končali z injiciranjem, odvrzite igle, brizgo in vialo v ustrezen zabojnik, namenjen za varno shranjevanje uporabljenih igel (zabojnik za ostre predmete). Odpadni papir in uporabljene krpice lahko odvrzete v navaden koš za smeti.

Trajanje zdravljenja:

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali uporabljati to zdravilo. Pomembno je, da nadaljujete z redno uporabo zdravila AVONEX in je ne spreminjate, razen če vam to svetuje vaš zdravnik.

Če ste injicirali večji odmerek zdravila AVONEX, kot bi smeli:

Ni poročil o prevelikem odmerjanju. Če pa bi vseeno kdaj injicirali večji odmerek zdravila AVONEX, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste zamudili vaše tedensko injiciranje zdravila AVONEX:

Če ste zamudili vaš običajni tedenski odmerek, injicirajte odmerek takoj, ko je to mogoče. Nato morate počakati teden dni, preden zopet uporabite zdravilo AVONEX. Nadaljujte z injiciranjem vsak teden na ta »novi« dan. Ne podvajajte odmerka, da bi nadomestili zamujeno injiciranje.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo AVONEX neželene učinke.

Najpogostejši neželeni učinki so gripi podobni simptomi, kot so glavobol, vročina, mrzlica, znojenje, bolečine v mišicah, občutek oslabelosti, utrujenost in slabost. Najizrazitejši so ob začetku zdravljenja in ob rednem zdravljenju pojemajo. Zdravnik vam za lajšanje teh simptomov lahko svetuje, da pred injiciranjem zdravila AVONEX vzamete zdravilo proti bolečinam, ki znižuje telesno temperaturo in potem v naslednjih 24 urah po vsakem injiciranju. Vedno se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli drugo zdravilo, medtem ko uporabljate AVONEX. Če vam ta priporoči, da vzemite zdravilo za lajšanje teh gripi podobnih simptomov, skrbno upoštevajte njegova navodila. Ne vzemite večjega odmerka, kot je priporočen.

Lahko se zgodi, da po injiciranju zdravila AVONEX nastopi omedlevica; običajno se to zgodi samo enkrat, ob začetku zdravljenja in se ob nadaljnjih injiciranjih ne ponavlja.

Drugi manj pogosti neželeni učinki so naslednji:

Bolezni endokrinega sistema: zmanjšano ali povečano delovanje ščitnice

Presnovne in prehranske motnje: izguba apetita, povečanje ali izguba telesne mase

Psihiatrične motnje: nespečnost, depresija (glejte tudi informacije spodaj), živčnost ali nemir, čustvena nestabilnost, nerazumne misli ali halucinacije (da vidite ali slišite stvari, ki niso resnične), zmedenost in samomor

Bolezni živčevja: odrevenelost, vključno z odrevenelostjo ali zbadanjem po koži, vrtoglavica, napadi krčev in migrena

Srčne bolezni: palpitacije (da čutite svoj srčni utrip) oziroma pospešen ali nepravilen srčni utrip; srčno popuščanje ali kardiomiopatija (med simptomi so lahko zmanjšana telesna kondicija, nezmožnost ležati iztegnjeno na ravnem v postelji, kratka sapa ali otekli gležnji)

Žilne bolezni: zardevanje

Bolezni dihal: nahod, oteženo dihanje

Bolezni prebavil: bruhanje, driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: težave z jetri, vključno hepatitis in jetrna odpoved (glejte spodaj za podrobnejše informacije)

Bolezni kože in podkožja: povečano znojenje, nočno znojenje, podpludbe, izpadanje las, izpuščaj, vključno s koprivnico ali mehurjastim izpuščajem, srbenje, poslabšanje psorize (luskavice)

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva: mišični krč, otrdelost, oslabelost, spastičnost mišic, trganje ali bolečine; bolečine v sklepih, hrbtu, vratu ali okončinah (rokah in nogah), artritis ali sistemski eritematozni lupus (vnetna bolezen, ki povzroča bolečine in otrdelost mišic, sklepov in drugih delov telesa)

Motnje reprodukcije: nepravilen ali spremenjen menstrualni tok

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: reakcije na mestu injiciranja, vključno s pordelostjo, podpludbami, bolečino, pekočim občutkom ali krvavitvami (glejte tudi informacije spodaj); bolečine, vključno z bolečinami v prsih in splošno slabo počutje

Bolezni imunskega sistema: alergijske reakcije (glejte tudi informacije spodaj)

Krvne preiskave so pokazale zmanjšano število rdečih in belih krvničk ali trombocitov ter razne druge spremembe. Simptomi, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, vključujejo utrujenost, zmanjšano odpornost proti okužbam, podpludbe ali nepojasnjene krvavitve.

Lahko se zgodi, da boste po injiciranju doživeli prehodne pojave, ki so podobni simptomom ponovitve MS. Lahko boste občutili, da so vaše mišice zelo napete ali oslabele, kar vam bo onemogočalo, da bi se gibal, tako kot bi hoteli. Ti simptomi se pojavijo redko, ob času injiciranja in ne trajajo dolgo, lahko pa se pojavijo kadarkoli v času trajanja zdravljenja. V nekaterih primerih so povezani z gripi podobnimi simptomi, ki so opisani zgoraj.

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, ki so navedeni zgoraj, o tem obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom:

Če občutite kakršnekoli znake depresije, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če imate katerega od naslednjih možnih simptomov za težave z jetri: zlatenico (koža ali beločnice lahko rahlo porumenijo), srbenje po vsem telesu, slabost in bruhanje in nagnjenost h kožnim potpludbam.

Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije so redke. Med možne simptome sodijo oteklost obraza, ustnic in jezika, oteženo dihanje ali izpuščaj. Če imate te simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč.

Če po injiciranju opazite kakršnokoli vzdraženost kože ali drug kožni problem, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AVONEX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

NE ZAMRZUJTE.

Ko je raztopina že pripravljena v brizgi, jo lahko shranjujete v hladilniku (2 °C - 8 °C) do 6 ur pred injiciranjem. Raztopine ne zamrzujte ali izpostavljajte visokim temperaturam.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

NE UPORABLJAJTE zdravila AVONEX, če ste opazili:

- da je pokrov vial zlomljen.
- da tekočina v viali po rekonstituciji ni brezbarvna ali rahlo rumenkasta ali da v njej lahko vidite plavajoče delce.

6. DODATNE INFORMACIJE

Za vse morebitne nadaljne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Ta informacija je navedena na koncu tega navodila.

België/Belgique/Belgien

Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Nederland, Niederlande, Pays-Bas
Tel: +31 20 542 2000

Luxembourg/

Luxemburg
Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Niederlande, Pays-Bas
Tel: +31 20 542 2000

Česká republika

Richter Gedeon RT,
organizační složka
Na strži 65 ,
PSC 140 00 Praha 4
Tel:+420 261 141 200

Magyarország

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Tel: +36 1 432 6097

Danmark

Biogen Idec Denmark A/S
Ørestads Boulevard 67
DK-2300 København S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Interpharma Co. Ltd.
7 Haven Lodge, St. George's Junction
MT-STJ10 St Julians
Tel: + 356 21354582

Deutschland

Biogen Idec GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6
D-85737 Ismaning
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungari
Tel: +36 1 432 6097

Norge

Biogen Idec Norway AS
Karenslyst Allé 8b
0278 Oslo
Telefon: +47 23 12 06 38

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Λ. Κηφισίας 274
GR-15232 Χαλάνδρι
Αθήνα
Τηλ. +30 210 8771500

Österreich

Biogen Idec Austria GmbH.
Lemboeckgasse 63/2
A-1230 Wien
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Idec Iberia SL
Paseo de la Castellana, n°41- Planta 3ª
28046 Madrid
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Gedeon Richter Ltd. S.A.
Przedstawicielstwo w Polsce
ul. Królowej Marysieńki 70
PL – 02-954 Warszawa
Tel: + 48 (22) 642-67-39

France

Biogen Idec France
"Le Capitole"
55, avenue des Champs Pierreux
F-92000 Nanterre
Tél: +33 (0) 1 41 37 9595

Ireland

Biogen Idec Limited
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire SL6 3UD
United Kingdom
Tel: +44 (0)1 628 50 1000

Ísland

Icepharma
Lynghalsi 13
110 Reykjavic
Tel: +354 540 8000

Italia

Biogen-Dompé s.r.l.
Via San Martino, 12-12/A
IT-20122 Milano
Tel: +39 02 583 831

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Λεωφ. Κέννεντυ 8 - Διαμέρισμα 106
Λευκωσία 1087
Τηλ: + 3572 2 769946

Latvija

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungārija
Tel: +36 1 432 6097

Lietuva

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Vengrija
Tel: +36 1 432 6097

Navodilo je bilo odobreno:

Portugal

Biogen Idec Portugal,
Sociedade Farmaceutica Unipessoal, Lda
Avenida Duque d'Avila, 185-185A
1050-082 Lisboa
Tel: + 351 21 318 8450

Slovenija

SALUS, Ljubljana, d.d.
Mašera Spasičeva ulica 10
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 1 589 91 00

Slovenská republika

Gedeon Richter Ltd.
Šoltésovej 12
SK-811 08 Bratislava
Tel: + 421 2 5020 5801

Suomi/Finland

Biogen Idec Finland Oy
Äyritie 12 A
FIN-01510 Vantaa
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

BiogenIdec Sweden AB
Kanalvägen 1A plan 2
194 61 Upplands Väsby
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire SL6 3UD
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

NAVODILO ZA UPORABO
AVONEX 30µg (interferon beta-1a)
BIO-SET pakiranje

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- 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.

Navodilo vsebuje:

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. Dodatne informacije

Ime tega zdravila je:

AVONEX 30µg prašek in topilo za raztopino za injiciranje
Interferon beta-1a
BIO-SET pakiranje

- Vsaka viala AVONEX BIO-SET pakiranja vsebuje 30 mikrogramov (µg) (6 milijonov i.e.) učinkovine interferon beta-1a. Ko je raztopina pripravljena za injiciranje, vsebuje viala 1,0 ml raztopine. Koncentracija interferona beta-1a v tej raztopini je 30 µg na ml.
- Pomožne snovi so: humani serumski albumin, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat in natrijev dihidrogenfosfat.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BIOGEN IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

Izdelovalec:

BIOGEN IDEC BV
Robijnlaan 8
NL-2132 WX Hoofddorp - Nizozemska

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danska

1. KAJ JE ZDRAVILO AVONEX IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

AVONEX BIO-SET je na voljo kot prašek in topilo za raztopino za injiciranje. V škatli AVONEX BIO-SET so štiri posamezni odmerki, vsak je zapakiran v lasten zaprt plastični ovoj. Vsak plastični ovoj vsebuje 3 ml vialo iz prozornega stekla, v kateri je bel do sivkasto bel prašek z BIO-SET

nastavkom, 13 mm brombutilovim gumijastim zamaškom, skupaj z 1 ml stekleno brizgo, napolnjeno z vodo za injekcije za pripravo raztopine in eno iglo.

Interferon beta-1a spada v skupino snovi, ki pomagajo uravnati vaš imunski sistem.

AVONEX se uporablja za zdravljenje ponavljajočih se oblik multiple skleroze (MS). Ponovitev pomeni, da se simptomi MS najprej močno razvijejo, nato pa se izboljšajo ali izginejo. AVONEX je pokazal učinkovitost pri zaviranju napredovanja bolezni in zmanjšanju pogostosti ponovitev.

AVONEX lahko uporabljate tudi, če ste imeli en sam pojav povezan z MS, vendar vaš zdravnik meni, da bi pri vas lahko prišlo do razvoja MS.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO AVONEX

Ne uporabljajte zdravila AVONEX, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če ste preobčutljivi za (alergični na) interferon beta, človeški serumski albumin ali katero koli drugo sestavino zdravila AVONEX,
- če imate resno depresijo ali če razmišljate o samomoru

Ne začnite uporabljati zdravila AVONEX, če ste noseči.

Pri uporabi zdravila AVONEX bodite posebej pozorni, če imate ali ste imeli:

- depresijo ali podobne težave, ki so vplivale na vaše razpoloženje;
- misli o samomoru;
- epilepsije ali druge oblike napadov, ki jih ni možno nadzorovati z zdravili;
- resne težave z ledvicami ali jetri;
- motnje v delovanju kostnega mozga, ki so lahko vzrok za povečano tveganje okužb, krvavitve ali slabokrvnost;
- težave s srcem, ki lahko povzročajo simptome, kot so bolečine v prsih (angina pectoris), zlasti po kakšni dejavnosti, otekle gležnje, težko dihanje (kongestivno srčno popuščanje) ali nepravilen srčni utrip (aritmijo).

Spremembe v razpoloženju, razmišljanje o samomoru, nenavadno počutje žalosti, tesnobe ali ničvrednosti morate takoj sporočiti vašemu zdravniku.

Če se katero od zgoraj navedenih stanj, medtem ko jemljete AVONEX, poslabša, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Če trenutno jemljete kakšno zdravilo, ki lahko povzroča težave z jetri, ali če pijete preveč alkohola, bo vam bo vaš zdravnik morda odredil krvne preiskave, da se prepriča, če vam jetra še vedno delujejo pravilno.

Če morate v bolnišnico ali k družinskemu zdravniku zaradi kakršnegakoli zdravljenja ali krvnih preiskav, ne pozabite medicinski sestri/zdravniku povedati, da dobivate AVONEX, saj lahko ta vpliva na rezultate preiskav.

Uporaba zdravila AVONEX pri bolnikih, mlajših od 16 let ni dovoljena.

Nosečnost in dojenje:

- **Zdravila AVONEX ne smete uporabljati, če ste noseči.**
- **Če bi lahko zanosili**, morate med jemanjem AVONEXA uporabljati kontracepcijo.
- **Če načrtujete, da bi imeli otroka ali če zanosite**, medtem ko uporabljate AVONEX, se morate posvetovati z zdravnikom. Nato se bosta skupaj odločila, če boste z zdravljenjem nadaljevali ali ne.
- **Če želite dojeti**, se najprej posvetujte z vašim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

Določeni neželeni učinki, kot je vrtoglavica, ki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so uporabljali to zdravilo, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste tudi vi med prizadetimi in imate občutek, da bi lahko bile vaše sposobnosti zmanjšane, se morate izogibati vožnji avtomobila in upravljanju s stroji.

Jemanje drugih zdravil:

Na ljudeh ni bila izpeljana nobena uradna študija o medsebojnem delovanju zdravil z zdravilom AVONEX, vendar pa izkušnje kažejo, da AVONEX navadno ne moti delovanja drugih zdravil. Zlasti pa so klinične študije pokazale, da bolniki z MS ob ponovitvah bolezni lahko jemljejo zdravilo AVONEX in kortikosteroide ali adrenokortikotropne hormone (ACTH) (zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje vnetij).

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če jemljete kakršna koli zdravila proti epilepsiji ali depresiji. Druga zdravila, ki vsebujejo interferon, lahko zmanjšajo sposobnost telesa, da se znebi teh drugih zdravil, kar povečuje tveganje za pojav neželenih učinkov. Možno je, da ima lahko tudi AVONEX podoben učinek.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi tista, ki ste jih dobili brez recepta ali zeliščne pripravke.

Zdravilo AVONEX je treba dajati samostojno; ne mešajte ga z drugimi tekočinami za injiciranje.

Važna informacija o nekaterih sestavinah zdravila AVONEX:

To zdravilo je v bistvu »brez natrija«. Vsak tedenski odmerek vsebuje manj kot 23 mg (1 mmol) natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO AVONEX

To zdravilo smete uporabljati le pod strogim zdravniškim nadzorom. Vedno uporabljajte zdravilo AVONEX natančno po navodilih zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje:

Odrasli: Običajen odmerek zdravila AVONEX je 30 µg (6 milijonov i.e.), vmešanega v 1,0 ml raztopine, injiciranega enkrat na teden. To zdravilo morate, če je le mogoče, uporabljati vsak teden na isti dan in ob istem času

Otroci in mladostniki: Zdravilo AVONEX se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let.

Vsaka viala zdravila AVONEX vsebuje en sam odmerek. Morebitne ostanke tekočine v viali po injiciranju morate zavreči.

Navodilo za injiciranje:

Zdravilo AVONEX se injicira v mišico (intramuskularna uporaba). Priporočljivo je, da vsak teden uporabite drugo mesto injiciranja ter tako zmanjšate tveganje za pojav kožnega in mišičnega vnetja. Izogibajte se vsem predelom, kjer je koža odrgnjena, ranjena ali okužena, ali če je na njej odprta rana.

Zdravilo AVONEX morate uporabljati pod vodstvom in nadzorom zdravnika. Zdravilo si lahko injicirate sami, če vaš zdravnik ali medicinska sestra ugotovi, da je to primerno in ko ste opravili

ustrezno usposabljanje iz tehnike intramuskularnega injiciranja. Naslednja navodila so namenjena osebi, ki bo injicirala zdravilo AVONEX.

Vaše pakiranje zdravila Avonex že vsebuje iglo za injiciranje. Možno je, da vam bo zdravnik glede na vaše telesne značilnosti predpisal krajšo in tanjšo iglo. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če je to za vas primerno.

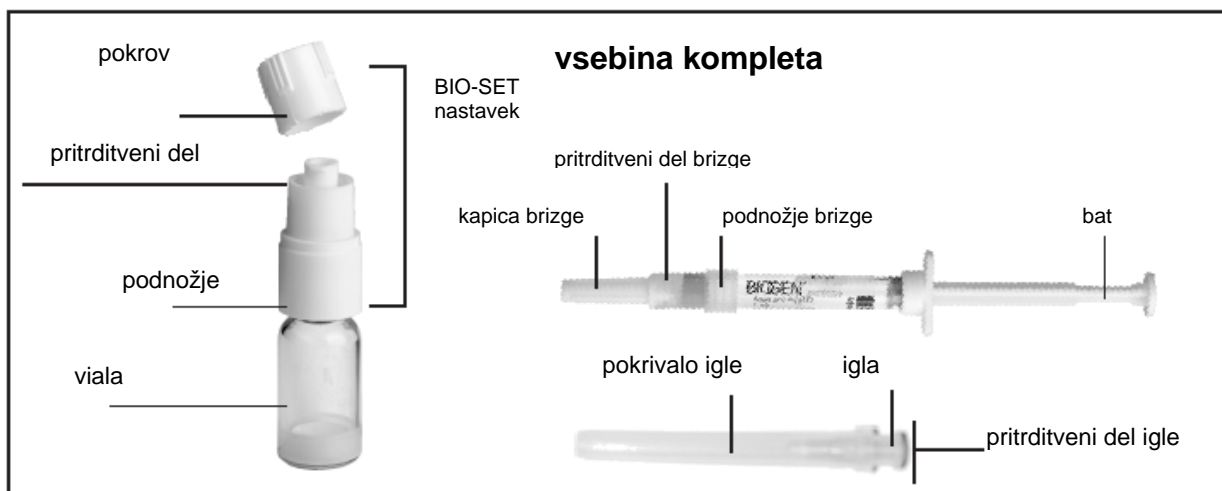
Vsebina kompleta

Slika "Vsebina kompleta" prikazuje vse komponente, ki jih potrebujete za enkratni odmerek zdravila AVONEX.

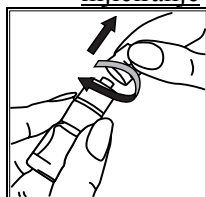
Priprava

Umijte si roke in poiščite čisto, trdo površino, kamor položite vse stvari, ki jih boste potrebovali za aplikacijo. Pripravite alkoholne krpice in obliže (niso priloženi), če sta vam zdravnik ali medicinska sestra priporočila, da jih uporabljajte.

Odstrani pokrov s plastičnega ovoja, pri čemer si pomagajte z označenimi luknjicami, in zložite vsebino na površino

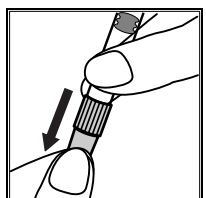


Rekonstitucija
Prilava
raztopine za
injiciranje



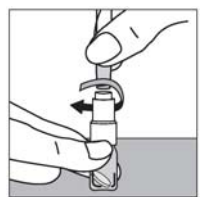
1 – S prsti pridržite podnožje BIO-SET nastavka in odstranite pokrov, tako da ga najprej zasukate, potem pa potegnete stran.

Ne dotikajte se pritrditvenega dela (glejte sliko «Vsebina plastičnega ovoja»)



2 – Odstranite kapico z brizge, tako da s prsti primete za podnožje brizge in potegnete. Bodite previdni, da se ne dotaknete pritrditvenega dela.

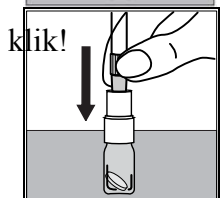
Ne pritiskajte na bat.



3 – Postavite BIO-SET pripravo na ravno podlago.

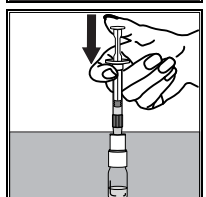
Naravnajte pritrditveni del brizge na BIO-SET nastavek tako, da sta v ravni liniji (ravna poravnava).

S prsti primite podnožje brizge in jo čvrsto privijte v BIO-SET nastavek z obratom v smeri urinega kazalca.



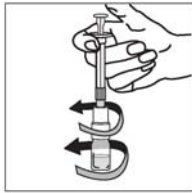
4 – Poskrbite, da ostane BIO-SET priprava na ravni podlagi. Medtem, ko držite podnožje brizge, morata biti brizga in BIO-SET nastavek poravnana. Brizgo ne smete vstaviti pod kotom glede na pripravo, ker lahko zaradi tega pride do iztekanja. Brizgo čvrsto potisnite navzdol v BIO-SET nastavek, dokler ni pritrditveni del v celoti potisnjen navzdol in dokler ne zaslišite klika.

Pomembno: Ne nadaljujte, dokler ne zaslišite klika.

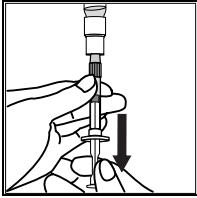


5 – Počasi potisnite bat navzdol, tako da postopno vbrizgate vso vsebino brizge v vialo.

OPOZORILO: Hitro dodajanje vode za injekcije iz brizge v vialo lahko povzroči penjenje, kar lahko povzroča težave pri vsrkanju zdravila AVONEX.



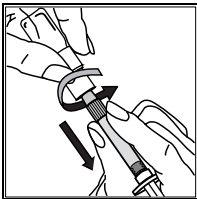
6 – Brizgo pustite pritrjeno na BIO-SET pripravo v poravnanim položaju, **dvignite stran od ravne podlage** in vsebino vialo nežno mešajte s krožnimi gibi, dokler se ves prašek ne raztopi. Izogibajte se močnemu tresenju viale, saj bo to povzročilo peno. Vialo zavrzite, če je raztopina motna, če ni brezbarvna ali rahlo rumenkasta ali če v njej vidite plavajoče delce.



7 – Potisnite bat do konca v brizgo, da odstranite zrak.

8 – Obrnite brizgo in vialo na glavo.

Medtem, ko držite podnožje brizge in pazite, da je ta poravnana v ravni črti z BIO-SET pripravo, **počasi** povlecite bat nazaj, dokler ni vsa tekočina v brizgi.

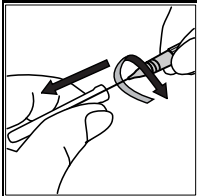


9 – Odstranite ovojnino z igle, da odkrijete pritrdiveni del.

Zaščitno pokrivalo naj ostane na igli, medtem ko sledite navodilom za 10. korak.

10 – Primite podnožje napolnjene brizge in jo obrnite v nasprotni smeri urinega kazalca, da jo odstranite z BIO-SET nastavka.

Ne dotikajte se pritrdivenega dela.

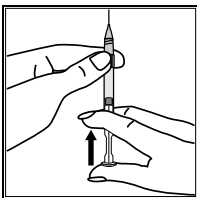


11 – Čvrsto, z obratom v nasprotni smeri urinega kazalca, privijte iglo na napolnjeno brizgo. Brizgo postavite na stran, očistite izbrano mesto injiciranja, kot sta vam priporočila vaš zdravnik ali medicinska sestra, npr. z alkoholno krpico.

12- **Potegnite** zaščitno pokrivalo z igle.

Pomembno: Ne zvijajte pokrivala igle.

Injiciranje



1. Obrnite napolnjeno brizgo in iglo na glavo. Da odstranite zrak, brizgo nežno potrepajte, da se mehurčki pomaknejo proti vrhu. **Počasi** potisnite bat, da odstranite zrak, ne da bi pri tem izbrizgali več kot majhno kapljico tekočine.
2. Z eno roko napnite kožo okrog mesta injiciranja (npr. na gornjem delu stegna). Injiciranje zdravila Avonex v zadnjično mišico ni priporočljivo. Sprostite mišico.
3. S hitrim sunkom porinite iglo pod kotom 90° skozi kožo v mišico. Injekcijska igla mora v celoti prodreti vanjo. Počasi injicirajte, dokler ni brizga prazna.
4. Potegnite iglo naravnost ven, medtem ko držite kožo močno napeto ali pa jo stisnete okrog mesta injiciranja. Če so vam svetovali, da uporabljate alkoholne krpice, jo zdaj položite na mesto injiciranja. Po potrebi na mesto injiciranja pritrдите obliž.

Pravilno ravnanje z odpadki

Ko ste končali z injiciranjem, odvrzite iglo, brizgo in vialo v ustrezen zabojnik, namenjen za varno shranjevanje uporabljenih igel (zabojnik za ostre predmete). Odpadni papir in uporabljene krpice lahko odvržete v navaden koš za smeti

Trajanje zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali uporabljati to zdravilo. Pomembno je, da nadaljujete z redno uporabo zdravila AVONEX in je ne spreminjate, razen če vam to svetuje vaš zdravnik

Če ste injicirali večji odmerek zdravila AVONEX, kot bi smeli:

Ni poročil o prevelikem odmerjanju. Če pa bi vseeno kdaj injicirali večji odmerek zdravila AVONEX, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste zamudili vaše tedensko injiciranje zdravila AVONEX:

Če ste zamudili vaš običajni tedenski odmerek, injicirajte odmerek takoj, ko je to mogoče. Nato morate počakati teden dni, preden zopet uporabite zdravilo AVONEX. Nadaljujte z injiciranjem vsak teden na ta »novi« dan. Ne podvajajte odmerka, da bi nadomestili zamujeno injiciranje.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo AVONEX neželene učinke.

Najpogostejši neželeni učinki so gripi podobni simptomi, kot so glavobol, vročina, mrzlica, znojenje, bolečine v mišicah, občutek oslabelosti, utrujenost in slabost. Najizrazitejši so ob začetku zdravljenja in ob rednem zdravljenju pojemajo. Zdravnik vam za lajšanje teh simptomov lahko svetuje, da pred injiciranjem zdravila AVONEX vzamete zdravilo proti bolečinam, ki znižuje telesno temperaturo in potem v naslednjih 24 urah po vsakem injiciranju. Vedno se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli drugo zdravilo, medtem ko uporabljate AVONEX. Če vam ta priporoči, da vzemite zdravilo za lajšanje teh gripi podobnih simptomov, skrbno upoštevajte njegova navodila. Ne vzemite večjega odmerka, kot je priporočen

Lahko se zgodi, da po injiciranju zdravila AVONEX nastopi omedlevica; običajno se to zgodi samo enkrat, ob začetku zdravljenja in se ob nadaljnjih injiciranjih ne ponavlja.

Drugi manj pogosti neželeni učinki so naslednji:

Bolezni endokrinega sistema: zmanjšano ali povečano delovanje ščitnice

Presnovne in prehranske motnje: izguba apetita, povečanje ali izguba telesne mase

Psihiatrične motnje: nespečnost, depresija (glejte tudi informacije spodaj), živčnost ali nemir, čustvena nestabilnost, nerazumne misli ali halucinacije (da vidite ali slišite stvari, ki niso resnične), zmedenost in samomor

Bolezni živčevja: odrevenelost, vključno z odrevenelostjo ali zbadanjem po koži, vrtoglavica, napadi krčev in migrena

Srčne bolezni: palpitanje (da čutite svoj srčni utrip) oziroma pospešen ali nepravilen srčni utrip; srčno popuščanje ali kardiomiopatija (med simptomi so lahko zmanjšana telesna kondicija, nezmožnost ležati iztegnjeno na ravnem v postelji, kratka sapa ali otekli gležnji)

Žilne bolezni: zardevanje

Bolezni dihal: nahod, oteženo dihanje

Bolezni prebavil: bruhanje, driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: težave z jetri, vključno hepatitis in jetrna odpoved (glejte spodaj za podrobnejše informacije)

Bolezni kože in podkožja: povečano znojenje, nočno znojenje, podpludbe, izpadanje las, izpuščaj, vključno s koprivnico ali mehurjastim izpuščajem, srbenje, poslabšanje psoriaze (luskavice)

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva: mišični krč, otrdelost, oslabelost, spastičnost mišic, trganje ali bolečine; bolečine v sklepih, hrbtu, vratu ali okončinah (rokah in nogah), artritis ali sistemski eritematozni lupus (vnetna bolezen, ki povzroča bolečine in otrdelost mišic, sklepov in drugih delov telesa)

Motnje reprodukcije: nepravilen ali spremenjen menstrualni tok

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: reakcije na mestu injiciranja, vključno s pordelostjo, podpludbami, bolečino, pekočim občutkom ali krvavitvami (glejte tudi informacije spodaj); bolečine, vključno z bolečinami v prsih in splošno slabo počutje

Bolezni imunskega sistema: alergijske reakcije (glejte tudi informacije spodaj)

Krvne preiskave so pokazale zmanjšano število rdečih in belih krvničk ali trombocitov ter razne druge spremembe. Simptomi, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, vključujejo utrujenost, zmanjšano odpornost proti okužbam, podpludbe ali nepojasnjene krvavitve.

Lahko se zgodi, da boste po injiciranju doživeli prehodne pojave, ki so podobni simptomom ponovitve MS. Lahko boste občutili, da so vaše mišice zelo napete ali oslabele, kar vam bo onemogočalo, da bi se gibali, tako kot bi hoteli. Ti simptomi se pojavijo redko, ob času injiciranja in ne trajajo dolgo, lahko

pa se pojavijo kadarkoli v času trajanja zdravljenja. V nekaterih primerih so povezani z gripi podobnimi simptomi, ki so opisani zgoraj.

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, ki so navedeni zgoraj, o tem obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom:

Če občutite kakršnekoli znake depresije, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če imate katerega od naslednjih možnih simptomov za težave z jetri: zlatenico (koža ali beločnice lahko rahlo porumenijo), srbenje po vsem telesu, slabost in bruhanje in nagnjenost h kožnim potpludbam.

Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije so redke. Med možne simptome sodijo oteklost obraza, ustnic in jezika, oteženo dihanje ali izpuščaj. Če imate te simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč.

Če po injiciranju opazite kakršnokoli vzdraženost kože ali drug kožni problem, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AVONEX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
NE ZAMRZUJTE.

Ko je raztopina že pripravljena v brizgi, jo lahko shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C) do 6 ur pred injiciranjem. Raztopine ne zamrzujte ali izpostavljajte visokim temperaturam.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku.

NE UPORABLJAJTE zdravila AVONEX, če ste opazili:

- da je pokrov BIO-SET nastavka zlomljen.
- da je plastični ovoj poškodovan ali odprt.
- da tekočina v viali po rekonstituciji ni brezbarvna ali rahlo rumenkasta ali da v njej lahko vidite plavajoče delce.

6. DODATNE INFORMACIJE

Za vse morebitne nadaljne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Ta informacija je navedena na koncu tega navodila.

België/Belgique/Belgien

Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Nederland, Niederlande, Pays-Bas
Tel: +31 20 542 2000

Luxembourg/

Luxemburg
Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Niederlande, Pays-Bas
Tel: +31 20 542 2000

Česká republika

Richter Gedeon RT,
organizační složka
Na strži 65,
PSC 140 00 Praha 4
Tel: +420 261 141 200

Magyarország

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Tel: +36 1 432 6097

Danmark

Biogen Idec Denmark A/S
Ørestads Boulevard 67
DK-2300 København S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Interpharma Co. Ltd.
7 Haven Lodge, St. George's Junction
MT-STJ10 St Julians
Tel: + 356 21354582

Deutschland

Biogen Idec GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6
D-85737 Ismaning
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungari
Tel: +36 1 432 6097

Norge

Biogen Idec Norway AS
Karenslyst Allé 8b
0278 Oslo
Telefon: +47 23 12 06 38

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Λ. Κηφισίας 274
GR-15232 Χαλάνδρι
Αθήνα
Τηλ. +30 210 8771500

Österreich

Biogen Idec Austria GmbH.
Lemboeckgasse 63/2
A-1230 Wien
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Idec Iberia SL
Paseo de la Castellana, nº41- Planta 3ª
28046 Madrid
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Gedeon Richter Ltd. S.A.
Przedstawicielstwo w Polsce
ul. Królowej Marysieńki 70
PL – 02-954 Warszawa
Tel: + 48 (22) 642-67-39

France

Biogen Idec France
"Le Capitole"
55, avenue des Champs Pierreux
F-92000 Nanterre
Tél: +33 (0) 1 41 37 9595

Ireland

Biogen Idec Limited
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire SL6 3UD
United Kingdom
Tel: +44 (0)1 628 50 1000

Ísland

Icepharma
Lynghalsi 13
110 Reykjavic
Tel: +354 540 8000

Italia

Biogen-Dompé s.r.l.
Via San Martino, 12-12/A
IT-20122 Milano
Tel: +39 02 583 831

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Λεωφ. Κέννεντυ 8 - Διαμέρισμα 106
Λευκωσία 1087
Τηλ: + 3572 2 769946

Latvija

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungārija
Tel: +36 1 432 6097

Lietuva

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Vengrija
Tel: +36 1 432 6097

Navodilo je bilo odobreno:

Portugal

Biogen Idec Portugal,
Sociedade Farmaceutica Unipessoal, Lda
Avenida Duque d'Avila, 185-185A
1050-082 Lisboa
Tel: + 351 21 318 8450

Slovenija

SALUS, Ljubljana, d.d.
Mašera Spasičeva ulica 10
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 1 589 91 00

Slovenská republika

Gedeon Richter Ltd.
Šoltésovej 12
SK-811 08 Bratislava
Tel: + 421 2 5020 5801

Suomi/Finland

Biogen Idec Finland Oy
Äyritie 12 A
FIN-01510 Vantaa
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

BiogenIdec Sweden AB
Kanalvägen 1A plan 2
194 61 Upplands Väsby
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire SL6 3UD
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

NAVODILO ZA UPORABO
AVONEX 30 µg/0,5 ml (interferon beta-1a)
Raztopina za injiciranje

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- 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.

Navodilo vsebuje:

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. Dodatne informacije

Ime tega zdravila je:

AVONEX 30 µg/0,5 ml raztopina za injiciranje
Interferon beta-1a

- Vsaka napolnjena 0,5 ml brizga zdravila AVONEX raztopina za injiciranje vsebuje 30 miligramov (6 milijonov i.e.) učinkovine interferon beta-1a.
- Pomožne snovi so: natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, argininijev klorid, polisorbitat 20 in voda za injekcije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

BIOGEN IDEC LIMITED
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire
SL6 3UD
Velika Britanija

Izdelovalec:

BIOGEN IDEC BV
Robijnlaan 8
NL-2132 WX Hoofddorp – Nizozemska

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danska

1. KAJ JE ZDRAVILO AVONEX IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

AVONEX je na voljo kot raztopina, pripravljena za injiciranje. V vsaki škatli zdravila AVONEX so štiri napolnjene brizge, vsaka vsebuje 0,5 ml prozorne, brezbarvne raztopine. Vsaka brizga je zapakirana v zaprtem plastičnem ovoju, ki vsebuje tudi eno injekcijsko iglo za intramuskularno uporabo.

Interferon beta-1a spada v skupino snovi, ki pomagajo uravnati vaš imunski sistem.

AVONEX se uporablja za zdravljenje ponavljajočih oblik multiple skleroze (MS). Ponovitev pomeni, da se simptomi MS najprej močno razvijejo, nato pa se izboljšajo ali izginejo. AVONEX je pokazal učinkovitost pri zaviranju napredovanja bolezni in zmanjšanju pogostosti ponovitev.

AVONEX lahko uporabljate tudi, če ste imeli en sam pojav povezan z MS, vendar vaš zdravnik meni, da bi pri vas lahko prišlo do razvoja MS.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO AVONEX

Ne uporabljajte zdravila AVONEX, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če ste preobčutljivi za (alergični na) interferon beta ali katero koli drugo sestavino zdravila AVONEX
- če imate resno depresijo ali če razmišljate o samomoru,

Ne začnite uporabljati zdravila AVONEX, če ste noseči.

Pri uporabi zdravila AVONEX bodite posebej pozorni, če imate ali ste imeli:

- depresijo ali podobne težave, ki so vplivale na vaše razpoloženje;
- misli o samomoru;
- epilepsije ali druge oblike napadov, ki jih ni možno nadzorovati z zdravili;
- resne težave z ledvicami ali jetri;
- motnje v delovanju kostnega mozga, ki so lahko vzrok za povečano tveganje okužb, krvavitve ali slabokrvnost;
- težave s srcem, ki lahko povzročajo simptome, kot so bolečine v prsih (angina pectoris), zlasti po kakšni dejavnosti, otekle gležnje, težko dihanje (kongestivno srčno popuščanje) ali nepravilen srčni utrip (aritmijo).

Spremembe v razpoloženju, razmišljanje o samomoru, nenavadno počutje žalosti, tesnobe ali ničvrednosti morate takoj sporočiti vašemu zdravniku.

Če ste že kdaj prej imeli katero od zgoraj navedenih stanj, se pogovorite s svojim zdravnikom, saj boste morda potrebovali dodaten nasvet ali skrbnejše spremljanje.

Če se katero od zgoraj navedenih stanj, medtem ko jemljete AVONEX, poslabša, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Če trenutno jemljete kakšno zdravilo, ki lahko povzroča težave z jetri, ali če pijete preveč alkohola, bo vam bo vaš zdravnik morda odredil krvne preiskave, da se prepriča, če vam jetra še vedno delujejo pravilno.

Če morate v bolnišnico ali k družinskemu zdravniku zaradi kakršnegakoli zdravljenja ali krvnih preiskav, ne pozabite medicinski sestri/zdravniku povedati, da dobivate AVONEX, saj lahko ta vpliva na rezultate preiskav.

Uporaba zdravila AVONEX pri bolnikih, mlajših od 16 let ni dovoljena.

Nosečnost in dojenje:

- **Zdravila AVONEX ne smete uporabljati, če ste noseči.**
- **Če bi lahko zanosili**, morate med jemanjem AVONEXA uporabljati kontracepcijo.
- **Če načrtujete, da bi imeli otroka ali če zanosite**, medtem ko uporabljate AVONEX, se morate posvetovati z zdravnikom. Nato se bosta skupaj odločila, če boste z zdravljenjem nadaljevali ali ne.
- **Če želite dojiti**, se najprej posvetujte z vašim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

Določeni neželeni učinki, kot je vrtoglavica, ki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so uporabljali to zdravilo, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste tudi vi med prizadetimi in imate občutek, da bi lahko bile vaše sposobnosti zmanjšane, se morate izogibati vožnji avtomobila in upravljanju s stroji.

Jemanje drugih zdravil:

Na ljudeh ni bila izpeljana nobena uradna študija o medsebojnem delovanju zdravil z zdravilom AVONEX, vendar pa izkušnje kažejo, da AVONEX navadno ne moti delovanja drugih zdravil. Zlasti pa so klinične študije pokazale, da bolniki z MS ob ponovitvah bolezni lahko jemljejo zdravilo AVONEX in kortikosteroide ali adrenokortikotropne hormone (ACTH) (zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje vnetij).

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če jemljete kakršna koli zdravila proti epilepsiji ali depresiji. Druga zdravila, ki vsebujejo interferon, lahko zmanjšajo sposobnost telesa, da se znebi teh drugih zdravil, kar povečuje tveganje za pojav neželenih učinkov. Možno je, da ima lahko tudi AVONEX podoben učinek.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi tista, ki ste jih dobili brez recepta ali zeliščne pripravke.

Zdravilo AVONEX je treba dajati samostojno; ne mešajte ga z drugimi tekočinami za injiciranje.

Važna informacija o nekaterih sestavinah zdravila AVONEX:

To zdravilo je v bistvu »brez natrija«. Vsak tedenski odmerek vsebuje manj kot 23 mg (1 mmol) natrija..

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO AVONEX

To zdravilo smete uporabljati le pod strogim zdravniškim nadzorom. Vedno uporabljajte zdravilo AVONEX natančno po navodilih zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje:

Odrasli: Običajen odmerek zdravila AVONEX je vsebina 1 napolnjene brizge (0,5 ml), kar ustreza 30 µg (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a, injiciranega enkrat na teden. To zdravilo morate, če je le mogoče, uporabljati vsak teden na isti dan in ob istem času.

Otroci in mladostniki: Zdravilo AVONEX se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let.

Vsaka brizga zdravila AVONEX vsebuje en sam odmerek. Morebitne ostanke tekočine v brizgi po injiciranju morate zavreči.

Navodilo za injiciranje:

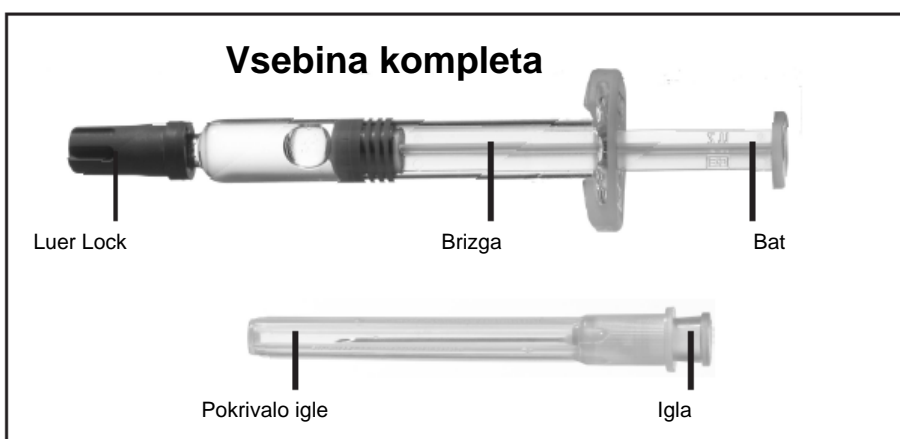
Zdravilo AVONEX je za intramuskularno uporabo. Priporočljivo je, da vsak teden uporabite drugo mesto injiciranja ter tako zmanjšate tveganje za pojav kožnega in mišičnega vnetja. Izogibajte se vsem predelom, kjer je koža odrgnjena, ranjena ali okužena ali če je na njej odprta rana.

Zdravilo AVONEX morate uporabljati pod vodstvom in nadzorom zdravnika. Zdravilo si lahko injicirate sami, če vaš zdravnik ali medicinska sestra ugotovi, da je to primerno in ko ste opravili ustrezno usposabljanje iz tehnike intramuskularnega injiciranja. Naslednja navodila so namenjena osebi, ki bo injicirala zdravilo AVONEX.

Vaše pakiranje zdravila Avonex že vsebuje iglo za injiciranje. Možno je, da vam bo zdravnik glede na vaše telesne značilnosti predpisal krajšo in tanjšo iglo. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če je to za vas primerno.

Vsebina kompleta

Na sliki "Vsebina kompleta" so prikazane vse sestavine, ki jih boste potrebovali za enkratni odmerek zdravila AVONEX.



Priprava

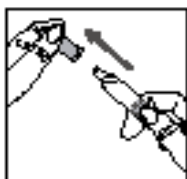
Vzemite en zaprt plastični ovoj iz hladilnika. Preden nadaljujete, se prepričajte, da sta napolnjena brizga in injekcijska igla v zaprtem plastičnem ovoju. Napolnjeno brizgo pustite na sobni temperaturi (15 °C do 30 °C) približno 30 minut, saj bo tako injiciranje bolj prijetno, kot če bi ga izvedli takoj, ko ste brizgo vzeli iz hladilnika.

NE SMETE uporabljati zunanjih virov toplote, npr. vroče vode, za segrevanje raztopine za injiciranje.

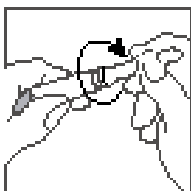
Umijte si roke in poiščite čisto, trdo površino, kamor položite stvari, ki jih boste potrebovali za dajanje zdravila. Pripravite alkoholne krpice in obliže (niso priloženi), če sta vam zdravnik ali medicinska sestra priporočila, da jih uporabljajte.

Injiciranje

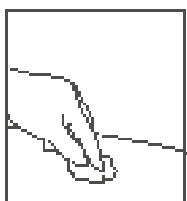
Preglejte raztopino. Biti mora prozorna in brezbarvna. Če je raztopina obarvana ali vsebuje kakršnekoli plavajoče delce, napolnjene brizge **ne smete** uporabiti.



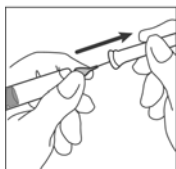
1. Brizga ima pred odpiranjem zapečaten pokrovček. Prepričajte se, da pokrovček ni poškodovan in da še ni bil odprt. Če izgleda, kot da je bil že odprt, te brizge ne uporabite. Držite brizgo s pokrovčkom obrnjenim navzgor. Upognite pokrovček pod pravim kotom, da se odlomi.



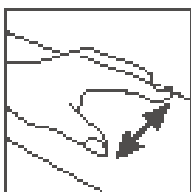
2 – Pritrdite injekcijsko iglo, tako da jo čvrsto pritisnete in obrnete. **Če injekcijske igle ne pritrdite čvrsto na brizgo, lahko brizga pušča.**



3 – Z alkoholno krpico očistite kožo na enem izmed priporočenih mest za intramuskularno dajanje zdravila, če sta vam tako svetovala vaš zdravnik ali medicinska sestra. Pustite kožo, da se posuši.



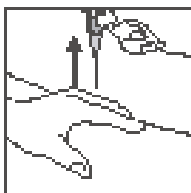
4 – Pokrivalo injekcijske igle potegnite naravnost z igle; **ne zvijajte.**



5 – Z eno roko napnite kožo okrog mesta injiciranja (npr. gornji del stegna). Injiciranje zdravila Avonex v zadnjično mišico ni priporočljivo. Sprostite mišico.



6 – Iglo s hitrim sunkom vstavite skozi kožo v mišico pod kotom 90°. Igla mora v celoti prodreti v mišico. Počasi injicirajte, dokler brizga ni prazna.



7 – Injekcijsko iglo potegnite ven naravnost, tako da kožo še naprej držite napeto ali da kožo okrog mesta injiciranja stisnete. Če so vam svetovali, da uporabljate alkoholne krpice, položite eno na mesto injiciranja. Če je potrebno, na mesto injiciranja namestite obliž.

Pravilno ravnanje z odpadki

Ko ste končali z injiciranjem, odvrzite napolnjeno brizgo z injekcijsko iglo v ustrezen zabojnik, namenjen za varno shranjevanje uporabljenih igel (zabojnik za ostre predmete). Odpadni papir in uporabljene krpice lahko odvrzete v navaden koš za smeti.

Trajanje zdravljenja:

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali uporabljati to zdravilo. Pomembno je, da nadaljujete z redno uporabo zdravila AVONEX in je ne spreminjate, razen če vam to svetuje vaš zdravnik.

Če ste injicirali večji odmerek zdravila AVONEX, kot bi smeli:

Ni poročil o prevelikem odmerjanju. Če pa bi vseeno kdaj injicirali večji odmerek zdravila AVONEX, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste zamudili vaše tedensko injiciranje zdravila AVONEX:

Če ste zamudili vaš običajni tedenski odmerek, injicirajte odmerek takoj, ko je to mogoče. Nato morate počakati teden dni, preden zopet uporabite zdravilo AVONEX. Nadaljujte z injiciranjem vsak teden na ta »novi« dan. Ne podvajajte odmerka, da bi nadomestili zamujeno injiciranje.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo AVONEX neželene učinke.

Najpogostejši neželeni učinki so gripi podobni simptomi, kot so glavobol, vročina, mrzlica, znojenje, bolečine v mišicah, občutek oslabelosti, utrujenost in slabost. Najizrazitejši so ob začetku zdravljenja in ob rednem zdravljenju pojemajo. Zdravnik vam za lajšanje teh simptomov lahko svetuje, da pred injiciranjem zdravila AVONEX vzamete zdravilo proti bolečinam, ki znižuje telesno temperaturo in potem v naslednjih 24 urah po vsakem injiciranju. Vedno se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli drugo zdravilo, medtem ko uporabljate AVONEX. Če vam ta priporoči, da vzemite zdravilo za lajšanje teh gripi podobnih simptomov, skrbno upoštevajte njegova navodila. Ne vzemite večjega odmerka, kot je priporočen.

Lahko se zgodi, da po injiciranju zdravila AVONEX nastopi omedlevica; običajno se to zgodi samo enkrat, ob začetku zdravljenja in se ob nadaljnjih injiciranjih ne ponavlja.

Drugi manj pogosti neželeni učinki so naslednji:

Bolezni endokrinega sistema: zmanjšano ali povečano delovanje ščitnice

Presnovne in prehranske motnje: izguba apetita, povečanje ali izguba telesne mase

Psihiatrične motnje: nespečnost, depresija (glejte tudi informacije spodaj), živčnost ali nemir, čustvena nestabilnost, nerazumne misli ali halucinacije (da vidite ali slišite stvari, ki niso resnične), zmedenost in samomor

Bolezni živčevja: odrevenelost, vključno z odrevenelostjo ali zbadanjem po koži, vrtoglavica, napadi krčev in migrena

Srčne bolezni: palpitacije (da čutite svoj srčni utrip) oziroma pospešen ali nepravilen srčni utrip; srčno popuščanje ali kardiomiopatija (med simptomi so lahko zmanjšana telesna kondicija, nezmožnost ležati iztegnjeno na ravnem v postelji, kratka sapa ali otekli gležnji)

Žilne bolezni: zardevanje

Bolezni dihal: nahod, oteženo dihanje

Bolezni prebavil: bruhanje, driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: težave z jetri, vključno hepatitis in jetna odpoved (glejte spodaj za podrobnejše informacije)

Bolezni kože in podkožja: povečano znojenje, nočno znojenje, podpludbe, izpadanje las, izpuščaj, vključno s koprivnico ali mehurjastim izpuščajem, srbenje, poslabšanje psorize (luskavice)

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva: mišični krč, otrdelost, oslabelost, spastičnost mišic, trganje ali bolečine; bolečine v sklepih, hrbtu, vratu ali okončinah (rokah in nogah), artritis ali sistemski eritematozni lupus (vnetna bolezen, ki povzroča bolečine in otrdelost mišic, sklepov in drugih delov telesa)

Motnje reprodukcije: nepravilen ali spremenjen menstrualni tok

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: reakcije na mestu injiciranja, vključno s pordelostjo, podpludbami, bolečino, pekočim občutkom ali krvavitvami (glejte tudi informacije spodaj); bolečine, vključno z bolečinami v prsih in splošno slabo počutje

Bolezni imunskega sistema: alergijske reakcije (glejte tudi informacije spodaj)

Krvne preiskave so pokazale zmanjšano število rdečih in belih krvničk ali trombocitov ter razne druge spremembe. Simptomi, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, vključujejo utrujenost, zmanjšano odpornost proti okužbam, podpludbe ali nepojasnjene krvavitve.

Lahko se zgodi, da boste po injiciranju doživeli prehodne pojave, ki so podobni simptomom ponovitve MS. Lahko boste občutili, da so vaše mišice zelo napete ali oslabele, kar vam bo onemogočalo, da bi se gibali, tako kot bi hoteli. Ti simptomi se pojavijo redko, ob času injiciranja in ne trajajo dolgo, lahko pa se pojavijo kadarkoli v času trajanja zdravljenja. V nekaterih primerih so povezani z gripi podobnimi simptomi, ki so opisani zgoraj.

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, ki so navedeni zgoraj, o tem obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom:

Če občutite kakršnekoli znake depresije, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če imate katerega od naslednjih možnih simptomov za težave z jetri: zlatenico (koža ali beločnice lahko rahlo porumenijo), srbenje po vsem telesu, slabost in bruhanje in nagnjenost h kožnim potpludbam.

Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije so redke. Med možne simptome sodijo oteklost obraza, ustnic in jezika, oteženo dihanje ali izpuščaj. Če imate te simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč.

Če po injiciranju opazite kakršno koli vzdraženost kože ali drug kožni problem, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AVONEX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini (zaprtem plastičnem ovoju), da zdravilo zaščitite pred svetlobo. Avonex lahko do teden dni shranjujete pri sobni temperaturi (med 15 °C – 30 °C). Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na obojnini.

NE UPORABLJAJTE zdravila AVONEX, če ste opazili:

- da je napolnjena brizga zlomljena,
- da je zaprti plastični ovoj poškodovan ali odprt,
- da je raztopina obarvana ali v njej lahko vidite plavajoče delce
- da je pred odpiranjem zapečaten pokrovček zlomljen.

6. DODATNE INFORMACIJE

Za vse morebitne nadaljne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Ta informacija je navedena na koncu tega navodila.

België/Belgique/Belgien

Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Nederland, Niederlande, Pays-Bas
Tel: +31 20 542 2000

Luxembourg/

Luxemburg
Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Niederlande, Pays-Bas
Tel: +31 20 542 2000

Česká republika

Richter Gedeon RT,
organizační složka
Na strži 65 ,
PSC 140 00 Praha 4
Tel:+420 261 141 200

Magyarország

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Tel: +36 1 432 6097

Danmark

Biogen Idec Denmark A/S
Ørestads Boulevard 67
DK-2300 København S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Interpharma Co. Ltd.
7 Haven Lodge, St. George's Junction
MT-STJ10 St Julians
Tel: + 356 21354582

Deutschland

Biogen Idec GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6
D-85737 Ismaning
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Idec International B.V.
Tokyostraat 31-33
1175 RB Lijnden
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungari
Tel: +36 1 432 6097

Norge

Biogen Idec Norway AS
Karenslyst Allé 8b
0278 Oslo
Telefon: +47 23 12 06 38

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Λ. Κηφισίας 274
GR-15232 Χαλάνδρι
Αθήνα
Τηλ. +30 210 8771500

Österreich

Biogen Idec Austria GmbH.
Lemboeckgasse 63/2
A-1230 Wien
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Idec Iberia SL
Paseo de la Castellana, n°41- Planta 3ª
28046 Madrid
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Gedeon Richter Ltd. S.A.
Przedstawicielstwo w Polsce
ul. Królowej Marysieńki 70
PL – 02-954 Warszawa
Tel: + 48 (22) 642-67-39

France

Biogen Idec France
"Le Capitole"
55, avenue des Champs Pierreux
F-92000 Nanterre
Tél: +33 (0) 1 41 37 9595

Ireland

Biogen Idec Limited
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire SL6 3UD
United Kingdom
Tel: +44 (0)1 628 50 1000

Ísland

Icepharma
Lynghalsi 13
110 Reykjavic
Tel: +354 540 8000

Italia

Biogen-Dompé s.r.l.
Via San Martino, 12-12/A
IT-20122 Milano
Tel: +39 02 583 831

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Λεωφ. Κέννεντυ 8 - Διαμέρισμα 106
Λευκωσία 1087
Τηλ: + 3572 2 769946

Latvija

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungārija
Tel: +36 1 432 6097

Lietuva

Gedeon Richter Ltd.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Vengrija
Tel: +36 1 432 6097

Portugal

Biogen Idec Portugal,
Sociedade Farmaceutica Unipessoal, Lda
Avenida Duque d'Avila, 185-185A
1050-082 Lisboa
Tel: + 351 21 318 8450

Slovenija

SALUS, Ljubljana, d.d.
Mašera Spasičeva ulica 10
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 1 589 91 00

Slovenská republika

Gedeon Richter Ltd.
Šoltésovej 12
SK-811 08 Bratislava
Tel: + 421 2 5020 5801

Suomi/Finland

Biogen Idec Finland Oy
Äyritie 12 A
FIN-01510 Vantaa
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

BiogenIdec Sweden AB
Kanalvägen 1A plan 2
194 61 Upplands Väsby
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
5 Roxborough Way
Foundation Park
Maidenhead
Berkshire SL6 3UD
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Navodilo je bilo odobreno {datum}