

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 30 микрограма (6 милиона IU) интерферон бета-1a (interferon beta-1a).

Концентрацията е 30 микрограма в 0,5 ml.

Позовавайки се на Международния стандарт за интерферон на Световната здравна организация (СЗО), 30 микрограма AVONEX съдържа 6 милиона IU антивирусна активност. Активността срещу други стандарти е неизвестна.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AVONEX е показан при възрастни за лечението на

- пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС). При клинични проучвания това се характеризира с две или повече остри екзацербации (пристъпи) през предходните три години без данни за непрекъсната прогресия между пристъпите; AVONEX забавя прогресията на инвалидизацията и намалява честотата на пристъпите.
- пациенти, които са претърпели единичен демиелинизиращ пристъп с активен възпалителен процес, ако той е достатъчно тежък, за да наложи лечение с интравенозни кортикостероиди, ако са изключени алтернативните диагнози и ако за тях е определено, че има висок риск да развият клинично проявена МС (вж. точка 5.1).

Лечението с AVONEX трябва да се преустанови при пациенти, които развиват прогресираща МС.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва под наблюдение на лекар с опит в лечението на заболяването.

Дозировка

Възрастни: Препоръчителната доза за лечението на пристъпно-ремитентна МС е 30 микрограма (0,5 ml разтвор), прилагана чрез интрамускулна (i.m.) инжекция веднъж седмично (вж. точка 6.6). Не е доказана допълнителна полза от прилагане на по-висока доза (60 микрограма) веднъж седмично.

Титриране: При започване на лечението може да се проведе титриране за да се редуцират честотата и тежестта на грипоподобните симптоми при пациентите (вж. точка 4.8).

Титрирането с предварително напълнена спринцовка може да бъде извършено чрез иницираща терапия с повишаване с $\frac{1}{4}$ доза на седмица до достигане на пълната доза (30 микрограма/седмица) на четвъртата седмица.

Алтернативна титрационна схема може да се осъществи чрез иницираща терапия с приблизително $\frac{1}{2}$ от дозата AVONEX, веднъж седмично, преди повишаване до пълната доза. С цел постигане на адекватна ефикасност след първоначалния титрационен период трябва да се достигне и поддържа доза от 30 μg веднъж седмично.

AVOSTARCLIP представлява кит за титриране само с предварително напълнена спринцовка. Използва се за повишаване на дозата с $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{2}$. AVOSTARCLIP трябва да се употребява еднократно и да се изхвърля заедно с останалия в спринцовката AVONEX.

Преди инжектирането и още 24 часа след всяка инжекция се препоръчва прилагане на антипиретичен аналгетик за намаляване на грипоподобните симптоми, свързани с приложението на AVONEX. Тези симптоми обикновено са налични през първите няколко месеца от лечението.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на AVONEX при деца и юноши на възраст от 10 до 18 години все още не са изцяло установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Безопасността и ефикасността на AVONEX при деца на възраст под 10 години все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст: Клиничните проучвания не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 години и повече, за да се определи дали те отговарят различно в сравнение с по-младите пациенти. Базирайки се, обаче на клирънса на активното вещество, няма теоретични основания, които да налагат коригиране на дозата при хората в старческа възраст.

Начин на приложение

Мястото на интрамускулната инжекция трябва да се сменя всяка седмица (вж. точка 5.3).

Лекарите могат да предписват игла от 25 mm, с размер 25 на пациенти, за които такава игла е подходяща за поставяне на интрамускулна инжекция.

Понастоящем не е известно колко дълго трябва да бъдат лекувани пациентите. Пациентите трябва да бъдат подложени на клинична оценка след две години лечение и решението за продългосрочно лечение трябва да се вземе от лекуващия лекар индивидуално за всеки пациент. Лечението трябва да се преустанови, ако пациентът развие хронична прогресираща МС.

4.3 Противопоказания

- Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон β или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с налична тежка депресия и/или суицидни мисли (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

AVONEX трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предишни или налични депресивни разстройства, по-специално при онези с данни за суицидни мисли в миналото (вж. точка 4.3). Известно е, че депресия и суицидни мисли се проявяват с повишена честота при популацията с множествена склероза и във връзка с използването на интерферон. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно всички симптоми на депресия и/или суицидни мисли на лекуващия си лекар.

Пациентите, проявяващи депресия, следва да се следят стриктно по време на лечението и да се лекуват съответно. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с AVONEX (вж. също точки 4.3 и 4.8).

AVONEX трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за припадъци, при онези, които са на лечение с антиепилептични средства, особено ако епилепсията им не е овладяна адекватно с антиепилептичните средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание и да се има предвид стриктно проследяване, когато се прилага AVONEX при пациенти с тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност и при пациенти с тежка миелосупресия.

Тромботична микроангиопатия (ТМА): Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с AVONEX.

Нефротичен синдром: Случаи на нефротичен синдром с различни обуславящи го нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), заболяване с минимални изменения (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN) и мембранна гломерулопатия (MGN), са съобщавани по време на лечението с продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат след няколко години на лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично проследяване за ранни признаци или симптоми, например оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с повишен риск от бъбречно заболяване. Изисква се незабавно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с AVONEX.

При постмаркетинговия опит се съобщава за чернодробно увреждане, включително повишени нива на серумните чернодробни ензими, хепатит, автоимунен хепатит и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). В някои случаи тези реакции настъпват в присъствието на други лекарствени продукти, които се свързват с чернодробно увреждане. Потенциалът за

добавъчни ефекти от приложението на множество лекарствени продукти или други хепатотоксични агенти (напр. алкохол) не е установен. Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и да се подхожда с повишено внимание, когато интерфероните се използват едновременно с други лекарствени продукти, причиняващи чернодробно увреждане.

Пациенти със сърдечно заболяване като стенокардия, конгестивна сърдечна недостатъчност или аритмия трябва да се проследят стриктно за влошаване на клиничното им състояние по време на лечението с AVONEX. Грипоподобните симптоми, предизвикани от лечението с AVONEX, могат да се окажат стресиращи за пациенти с подлежащи сърдечни заболявания.

Използването на интерферони се свързва с отклонения в лабораторните показатели. Ето защо, в допълнение към онези лабораторни изследвания, които се изискват обичайно за проследяване на пациенти с МС, по време на лечението с AVONEX се препоръчват пълна и диференциална кръвна картина, брой тромбоцити и кръвна биохимия, включително чернодробни функционални изследвания. Пациенти с миелосупресия може да изискват по-интензивно проследяване на пълната кръвна картина, с диференциално броене и брой тромбоцити.

Пациентите могат да развият антитела срещу AVONEX. Антителата на някои от тези пациенти намаляват активността на интерферон бета-1a *in vitro* (неутрализиращи антитела). Неутрализиращите антитела са свързани с намаляване на биологичните ефекти на AVONEX *in vivo* и могат да бъдат евентуална причина за намаляване на клиничната ефикасност. Изчислено е, че платото в честотата на случаите на образуване на неутрализиращи антитела се достига след 12 месеца лечение. Данните от пациенти, лекувани с AVONEX за период до две години, предполагат, че приблизително 8% развиват неутрализиращи антитела.

Използването на различни изследвания за откриване на серумни антитела срещу интерферони ограничава възможността за сравняване на антигенността сред различните продукти.

От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на некроза на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8).

За да се сведе до минимум рискът от реакции на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани да използват асептична техника за инжектиране и да сменят мястото на инжектиране с всяка доза.

Процедурата за самостоятелно приложение от пациента трябва периодично да бъде преразглеждана, особено ако са възникнали реакции на мястото на инжектиране. Ако пациентът получи нарушаване на целостта на кожата, което може да бъде придружено с оток или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да разговаря със своя лекар. Евентуалното спиране на терапията след единично място на некроза зависи от степента на некрозата. При пациенти, които продължават терапията с AVONEX след поява на некроза на мястото на инжектиране, трябва да се избягва приложението на AVONEX в засегнатата област до пълното ѝ заздравяване. Ако възникнат множество лезии, трябва да се смени мястото на инжектиране или да се спре терапията до заздравяването им.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Официални проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани при хора.

Взаимодействието на AVONEX с кортикостероиди или адренотропни хормони (ACTH) не е проучено систематично. Клиничните проучвания показват, че пациентите с МС могат да получават AVONEX и кортикостероиди или ACTH по време на пристъпите.

За интерфероните е съобщено, че намаляват активността на чернодробните цитохром Р450-зависими ензими при хора и животни. Направена е оценка на ефекта от прилагането на висока доза AVONEX върху Р450-зависимия метаболизъм при маймуни, като не са наблюдавани

промени в метаболизиращите възможности на черния дроб. Необходимо е повишено внимание, когато AVONEX се прилага в комбинация с лекарствени продукти с малък терапевтичен индекс и чийто клирънс в голяма степен зависи от цитохром P450-системата на черния дроб, напр. някои класове антиепилептични средства и антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1000 случая на бременност) от регистри и от постмаркетинговия опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава експозиция по време на първия триместър от бременността. Въпреки това продължителността на експозицията по време на първия триместър е несигурна, защото данните са събрани когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност, а лечението най-вероятно е било прекъснато, когато бременността е била открита и/или потвърдена. Опитът с експозиция по време на втория и третия триместър е много ограничен.

На базата на данни при животни (вж. точка 5.3) вероятно има повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде оценен адекватно на база настоящите налични данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Ако е клинично необходимо, употребата на Avonex може да се обмисли по време на бременност.

Кърмене

Ограничената налична информация относно преминаването на интерферон бета-1a в кърмата заедно с химичните/физиологичните характеристики на интерферон бета предполагат, че нивата на интерферон бета-1a, екскретирани в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху кърмените новородени/кърмачетата.

Avonex може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучвания на фертилитета и развитието при макаци резус са проведени със сродна форма на интерферон бета-1a. При много високи дози, при опитните животни са наблюдавани ановулаторни и причиняващи аборт ефекти (вж. точка 5.3). Няма налична информация относно ефектите на интерферон бета-1a върху мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на AVONEX върху способността за шофиране и работа с машини. Свързаните с централната нервна система нежелани лекарствени реакции могат да повлияят в малка степен способността за шофиране и работа с машини при податливи пациенти (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-високата честота на нежелани лекарствени реакции, асоциирани с лечението с AVONEX, е свързана с грипоподобни симптоми. Най-често съобщаваните грипоподобни симптоми са мигалгия, повишена температура, втрисане, изпотяване, астения, главоболие и гадене. Титрирането с AVONEX при започване на терапията показва редуциране на тежестта и

честотата на грипоподобните симптоми. Грипоподобните симптоми са най-проявени в началото на лечението и намаляват по честота с продължаване на лечението.

Преходни неврологични симптоми, които могат да наподобяват изостряне на МС, могат да се проявяват след инжекциите. Преходни кризи на хипертония и/или тежка мускулна слабост, които пречат на волевите движения, могат да се проявяват във всеки момент по време на лечението. Тези кризи са с ограничена продължителност, временно свързани с инжекциите и могат да се проявяват отново след последващи инжекции. В някои случаи тези симптоми са свързани с грипоподобни симптоми.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са изразени като пациентогодини, съгласно следните категории:

Много чести ($\geq 1/10$ пациентогодини);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$ пациентогодини);

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ пациентогодини);

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ пациентогодини);

Много редки ($< 1/10\,000$ пациентогодини);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Пациенто-време е сумата от отделните единици време, през които пациентът в проучването е бил експониран на AVONEX преди да се прояви нежеланата лекарствена реакция. Например, 100 човекогодини могат да бъдат наблюдавани при 100 пациенти, които са били на лечение за една година или при 200 пациенти, които са били на лечение за половин година.

Нежеланите лекарствени реакции, установени при проучванията (клинични изпитвания и обсервационни проучвания с период на проследяване, вариращ от две години до шест години) и други нежелани лекарствени реакции, идентифицирани чрез спонтанни съобщения от пазара, с неизвестна честота, са представени в следната таблица.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изследвания	
<i>чести</i>	лимфопения, левкопения, неутропения, намален хематокрит, хиперкалиемия, увеличен кръвен уреен азот
<i>нечести</i>	тромбоцитопения
<i>с неизвестна честота</i>	намалено тегло, увеличено тегло, отклонения в чернодробните функционални показатели
Сърдечни нарушения	
<i>с неизвестна честота</i>	кардиомиопатия, конгестивна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4), палпитации, аритмия, тахикардия

Нарушения на кръвта и лимфната система <i>с неизвестна честота</i> <i>редки</i>	панцитопения, тромбоцитопения тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром.*
Нарушения на нервната система <i>много често</i> <i>често</i> <i>с неизвестна честота</i>	главоболие² мускулна спастичност, хипоестезия неврологични симптоми, синкоп³ хипертония, замаяване, парестезии, припадъци, мигрена
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>често</i> <i>редки</i> <i>с неизвестна честота</i>	ринорея диспнея белодробна артериална хипертония[†]
Стомашно-чревни нарушения <i>често</i>	повръщане, диария, гадене²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>често</i> <i>нечесто</i> <i>с неизвестна честота</i>	обрив, повишено изпотяване, контузия алопеция ангионевротичен едем, пруритус, везикулозен обрив, уртикария, утежняване на псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан <i>често</i> <i>с неизвестна честота</i>	мускулни крампи, болки в шията, миалгия², артралгия, болки в крайник, болки в гърба, мускулна скованост, мускулно-скелетна скованост системен лупус еритематодес, мускулна слабост, артрит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <i>редки</i>	нефротичен синдром, гломерулосклероза (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки”)
Нарушения на ендокринната система <i>с неизвестна честота</i>	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето <i>чести</i>	анорексия
Инфекции и инфестации <i>с неизвестна честота</i>	абсцес на мястото на инжектиране ¹
Съдови нарушения <i>чести</i> <i>с неизвестна честота</i>	зачервяване вазодилатация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>много чести</i> <i>чести</i> <i>нечести</i> <i>с неизвестна честота</i>	грипоподобни симптоми, пирексия ² , втрисане ² , изпотяване ² болка на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране, астения ² , болки, умора ² , общо неразположение, нощно изпотяване парене на мястото на инжектиране реакция на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране ¹ , некроза на мястото на инжектиране, кървене на мястото на инжектиране, болки в гърдите
Нарушения на имунната система <i>с неизвестна честота</i>	анафилактична реакция, анафилактичен шок, реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, диспнея, уртикария, обрив, сърбящ обрив)

Хепатобилиарни нарушения <i>с неизвестна честота</i>	чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатит, автоимунен хепатит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата <i>нечести</i>	метрорагия, менорагия
Психични нарушения <i>чести</i> <i>с неизвестна честота</i>	депресия (вж. точка 4.4), безсъние самоубийство, психоза, тревожност, объркване, емоционална лабилност

*Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон бета (вж. точка 4.4).

† Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте *Белодробна артериална хипертония*.

¹Съобщени са реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, възпаление и много редки случаи на абсцес или целулит, които могат да наложат хирургична интервенция.

²Честотата на поява е по-висока в началото на лечението.

³Синкоп може да настъпи след инжектиране на AVONEX, като нормално това е единичен епизод, който обикновено възниква в началото на лечението, но не се повтаря при последващи инжекции.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Педиатрична популация

Ограничените данни от литературата, клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит предполагат, че профилът на безопасност при деца и юноши на възраст от 10 до под 18 години, получаващи AVONEX 30 микрограма i.m. един път седмично, съответства на този, наблюдаван при възрастни.

Информацията по отношение на безопасността, получена при употребата на AVONEX като активен компаратор в едно 96-седмично, открито рандомизирано изпитване при педиатрични пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза на възраст от 10 до под 18 години (като само 10% от общата популация на проучването < 13 години), показва, че в групата на AVONEX (n=72) следните нежелани събития, които са чести при възрастната популация, се съобщават като много чести при педиатричната популация: миалгия, болки в крайник, умора и артралгия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. В случай на предозиране обаче, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани за наблюдение и съответно поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Интерферони, АТС код: L03 AB07

Интерфероните са група естествено срещащи се протеини, които се произвеждат от еукариотните клетки в отговор на вирусна инфекция или други биологични причинители. Интерфероните са цитокини, които играят ролята на медиатори на антивирусната, антипролиферативната и имуномодулаторната активности. Различават се три основни форми интерферони: алфа, бета и гама. Интерфероните алфа и бета се класифицират като интерферони Тип I, а интерферон гама е интерферон Тип II. Тези интерферони имат припокриващо се, но ясно различимо биологично действие. Те могат да се различават и по отношение на мястото на своя клетъчен синтез.

Интерферон бета се произвежда от различни типове клетки, включително фибробласти и макрофаги. Естественият интерферон бета и AVONEX (интерферон бета-1a) са гликолизирани и имат единичен N-свързан сложен въглехидратен участък. За гликолизирането на останалите протеини е известно, че повлиява тяхната стабилност, активност, биоразпределение и полуживот в кръвта. Ефектите на интерферон бета обаче, които зависят от гликолизирането, не са напълно установени.

Механизъм на действие

AVONEX осъществява своите биологични ефекти чрез свързване със специфични рецептори на повърхността на човешките клетки. Това свързване дава начало на сложна каскада от вътреклетъчни събития, която води до експресията на множество интерферон-индуцирани генни продукти и маркери. Те включват МНС Клас I, протеин Mx, 2' / 5'-олигоденилат синтетаза, β_2 -микроглобулин и неоптерин. Някои от тези продукти са измервани в серума и клетъчните фракции на кръвта, получена от пациенти, лекувани с AVONEX. След еднократна интрамускулна доза AVONEX, серумните нива на тези продукти остават повишени в продължение на най-малко четири дни и до една седмица.

Дали механизмът на действие на AVONEX при MC се медира по същия механизъм, както описаните по-горе биологични ефекти не е известно, тъй като патофизиологията на MC не е добре установена.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на лиофилизиран AVONEX при лечението на MC са демонстрирани при плацебо-контролирано проучване на 301 пациенти (AVONEX n=158, плацебо n=143) с пристъпно-ремитентна MC, характеризираща се с поне 2 екзацербации през предходните 3 години или поне една екзацербация на година преди началото, когато продължителността на заболяването е била по-малко от 3 години. В клиничното изпитване са включени пациентите с изходно EDSS от 1,0 до 3,5. Поради дизайна на проучването, пациентите са проследявани за различен срок от време. 150 лекувани с AVONEX пациенти са завършили една година от проучването, а 85 са завършили две години от проучването. При проучването, кумулативният процент пациенти,

които са развили прогресия на инвалидизацията (чрез анализ по скалата за живот на Kaplan-Meier) към края на двете години е 35% за лекуваните с плацебо пациенти и 22% за лекуваните с AVONEX пациенти. Прогресията на инвалидизацията е измерена като увеличение по Разширената скала за състоянието на инвалидност (EDSS) от 1,0 точка, поддържано в продължение на най-малко шест месеца. Демонстрирано е също, че има намаление от една трета в годишната честота на пристъпите. Този клиничен ефект е наблюдаван след повече от една година лечение.

Двойнослепо, рандомизирано проучване за сравнение на дози при 802 пациенти с пристъпно-ремитентна МС (AVONEX 30 микрограма n=402, AVONEX 60 микрограма n=400) не показва статистически значими разлики или тенденции между дозите AVONEX от 30 микрограма и 60 микрограма по клиничните параметри и общи ЯМР-параметри.

Ефектите на AVONEX при лечението на МС са демонстрирани и при рандомизирано, двойнослепо проучване, извършено при 383 пациенти (AVONEX n=193, плацебо n=190) с единичен пристъп на демиелинизация, свързан с най-малко две съвместими мозъчни лезии при ЯМР. Намаляване на риска от получаване на втори пристъп е отбелязано в групата на лечение с AVONEX. Наблюдаван е също ефект върху ЯМР параметрите. Изчисленият риск от втори пристъп е 50% в рамките на три години и 39% в рамките на две години при групата на плацебо и 35% (три години) и 21% (две години) при групата на AVONEX. При *post-hoc* анализ, от пациентите с изходни ЯМР данни за най-малко една лезия при контраст с Gd и девет T2 лезии, при 56% в групата на плацебо и 21% в групата на лечение с AVONEX е имало риск от получаване на втори пристъп в рамките на две години. Въздействието на ранното лечение с AVONEX обаче не е известно дори и при тази високорискова подгрупа, тъй като проучването е разработено по-скоро да оценява времето до втория пристъп, отколкото дългосрочното развитие на заболяването. Освен това, понастоящем няма добре установено определение за високорисков пациент, въпреки че по-консервативен подход е да се приемат най-малко девет хиперинтензивни T2 лезии при първоначалното сканиране и най-малко една нова T2 или една нова лезия при контраст с Gd при проследяващо сканиране, предприето поне три месеца след първоначалното сканиране. Във всеки случай, лечението трябва да се обмисля единствено за пациенти, класифицирани като високорискови.

Педиатрична популация

Ограничените данни за ефикасността/безопасността на AVONEX 15 микрограма i.m. веднъж седмично (n=8), сравнени с тези при пациенти без лечение (n=8) при проследяване в продължение на 4 години, показват резултати, сходни с тези, наблюдавани при възрастни, въпреки че скоростите по EDSS са се повишили в групата на лечение при проследяване повече от 4 години, което показва прогресия на заболяването. Няма директно сравнение с дозировката, препоръчвана понастоящем при възрастни.

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор е проучен като активен компаратор в 3 контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 18 години с пристъпно-ремитентна множествена склероза (вж. точка 4.2).

В едно открито рандомизирано активно контролирано изпитване 150 участници са рандомизирани в съотношение 1:1 за лечение с диметил фумарат, приложен перорално при доза 240 mg два пъти дневно, или AVONEX, приложен при доза 30 µg веднъж седмично чрез интрамускулна (i.m.) инжекция в продължение на 96 седмици.

В ИТТ популацията лечението с диметил фумарат довежда до по-голям дял на пациентите без нови или новоуголемяващи се хиперинтензивни T2 лезии на седмица 96 спрямо изходното ниво в сравнение с AVONEX [съответно 12,8% спрямо 2,8%].

В едно двойнослепо, двойномаскирано, активно контролирано проучване 215 участници са рандомизирани да получават или перорално финголимод (0,5 mg веднъж дневно или 0,25 mg

веднъж дневно за пациенти с тегло ≤ 40 kg), или AVONEX 30 μg i.m. веднъж седмично в продължение на максимум 24 месеца.

Първичната крайна точка, коригираната честота на пристъпите на годишна основа (adjusted annualized relapse rate, ARR) на седмица 96, е значително по-ниска при пациентите, лекувани с финголимод (0,122), в сравнение с пациентите, които получават AVONEX (0,675), което се изразява в 81,9% относително намаление на ARR ($p < 0,001$).

В открито, рандомизирано, активно-контролирано изпитване 152 участници са рандомизирани в съотношение 1:1 на лечение с пегинтерферон бета-1a, приложен подкожно при доза 125 μg на всеки 2 седмици, или AVONEX, приложен при доза 30 μg веднъж седмично чрез интравенска (i.v.) инжекция, в продължение на 96 седмици.

Първичната крайна точка, коригираната ARR на седмица 48 (95% CI), е 0,521 (0,322; 0,843) в групата на AVONEX и 0,386 (0,231; 0,646) в групата на пегинтерферон бета-1a. Средната (SD) честота на рецидиви при участниците е 0,81 (1,994) в групата на AVONEX в сравнение с 0,40 (0,907) в групата на пегинтерферон бета-1a.

На седмица 96 коригираната ARR (95% CI) е 0,527 (0,340; 0,816) в групата на Avonex и 0,285 (0,172; 0,471) в групата на пегинтерферон бета-1a. Средната (SD) честота на рецидиви при участниците е 0,82 (1,953) в групата на Avonex и 0,34 (0,798) в групата на пегинтерферон бета-1a.

Като цяло профилът на безопасност при пациентите, получаващи AVONEX в трите клинични изпитвания, в качествено отношение съвпада с преди това наблюдавания при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на AVONEX е изследван индиректно с тест, който измерва интерфероновата антивирусна активност. Този тест е ограничен в това, че е чувствителен за интерферон, но му липсва специфичност за интерферон бета. Алтернативните техники за тестване не са достатъчно чувствителни.

След интравенска приложение на AVONEX, нивата на серумна антивирусна активност са най-високи между 5 и 15 часа след дозата и намаляват с полуживот от приблизително 10 часа. С подходяща корекция за степента на абсорбция от мястото на инжектиране, изчислената бионаличност е приблизително 40%. Изчислената бионаличност е по-голяма без подобни корекции. Подкожното приложение не може да замести интравенското приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза: Няма данни за канцерогенността на интерферон бета-1a при животни или хора.

Токсичност при многократно прилагане: В 26-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при маймуни макак резус интравенска веднъж седмично в комбинация с друго имуномодулиращо средство, моноклонално антители срещу CD40 лиганд, не са демонстрирани имуноен отговор спрямо интерферон бета-1a и никакви признаци на токсичност.

Локална поносимост: Дразненето при интравенска приложение при животни след многократно прилагане на едно и също място на инжектиране не е оценявано.

Мутагенеза: Проведени са ограничени, но подходящи изследвания за мутагенеза. Резултатите са отрицателни.

Нарушаване на фертилитета: Проучвания на фертилитета и развитието при макаци резус са проведени със сродна форма на интерферон бета-1а. При много високи дози, при опитните животни са наблюдавани ановулаторни и причиняващи аборт ефекти. Сходни дозозависими ефекти върху репродукцията са наблюдавани и с други форми на алфа и бета интерферони. Не са наблюдавани тератогенни ефекти или ефекти върху феталното развитие, но наличната информация относно ефектите на интерферон бета-1а в пери- и постнаталния период е ограничена.

Няма налична информация относно ефектите на интерферон бета-1а върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Аргининов хидрохлорид
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.

AVONEX може да се съхранява на стайна температура (между 15°C и 30°C) за период до една седмица.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (запечатана пластмасова вложка), за да се предпази от светлина (вж. точка 6.5).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml предварително напълнена спринцовка от стъкло (Тип I), със защитена срещу отваряне капачка и бутало (бромобутил), съдържаща 0,5 ml разтвор.

Съдържание на опаковката: кутия с четири или дванадесет предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml. Всяка спринцовка е опакована в запечатана пластмасова вложка, която съдържа и една инжекционна игла за интрамускулно инжектиране.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

AVONEX се предлага като готов за използване инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

След като се извади от хладилника, AVONEX в предварително напълнена спринцовка трябва да се остави да се затопли до стайна температура (15 °C-30 °C) за около 30 минути.

Не използвайте външни източници на топлина като гореща вода за загряване на AVONEX 30 микрограма инжекционен разтвор.

Ако инжекционният разтвор съдържа частици или ако е с цвят, различен от бистър и безцветен, предварително напълнената спринцовка не трябва да се използва. Инжекционната игла за интрамускулно инжектиране е приложена. Лекарственият продукт не съдържа консервант. Всяка предварително напълнена спринцовка AVONEX съдържа само една доза. Изхвърлете неизползаното количество от всяка предварително напълнена спринцовка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 март 1997 г.
Дата на последно подновяване: 13 март 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка за еднократна употреба съдържа 30 микрограма (6 милиона IU) интерферон бета-1a (interferon beta-1a) в 0,5 ml разтвор.

Концентрацията е 30 микрограма в 0,5 ml.

Позовавайки се на Международния стандарт за интерферон на Световната здравна организация (СЗО), 30 микрограма AVONEX съдържа 6 милиона IU антивирусна активност. Активността срещу други стандарти е неизвестна.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AVONEX е показан при възрастни за лечението на

- пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС). При клинични проучвания това се характеризира с две или повече остри екзацербации (пристъпи) през предходните три години без данни за непрекъсната прогресия между пристъпите; AVONEX забавя прогресията на инвалидизацията и намалява честотата на пристъпите.
- пациенти, които са претърпели единичен демиелинизиращ пристъп с активен възпалителен процес, ако той е достатъчно тежък, за да наложи лечение с интравенозни кортикостероиди, ако са изключени алтернативните диагнози и ако за тях е определено, че има висок риск да развият клинично проявена МС (вж. точка 5.1).

Лечението с AVONEX трябва да се преустанови при пациенти, които развиват прогресираща МС.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва под наблюдение на лекар с опит в лечението на заболяването.

Дозировка

Възрастни: Препоръчителната доза за лечението на пристъпно-ремитентна МС е 30 микрограма (0,5 ml разтвор), прилаган чрез интрамускулна инжекция (i.m.) веднъж седмично (вж. точка 6.6). Не е доказана допълнителна полза от прилагане на по-висока доза (60 микрограма) веднъж седмично.

Титриране: При започване на лечението може да се проведе титриране, за да се редуцират честотата и тежестта на грипоподобни симптоми при пациентите (вж. точка 4.8).

Титрирането с предварително напълнена спринцовка може да бъде извършено чрез иницираща терапия с повишаване с $\frac{1}{4}$ доза на седмица до достигане на пълната доза (30 микрограма/седмица) на четвъртата седмица.

Алтернативна титрационна схема може да се осъществи чрез иницираща терапия с приблизително $\frac{1}{2}$ от дозата AVONEX веднъж седмично преди повишаване до пълна доза. С цел постигане на адекватна ефикасност след първоначалния титрационен период трябва да се достигне и поддържа доза от 30 μg веднъж седмично.

Когато веднъж е постигната пълната доза пациентът може да използва AVONEX PEN.

Преди инжектирането и още 24 часа след всяка инжекция се препоръчва прилагане на антипиретичен аналгетик за намаляване на грипоподобните симптоми, свързани с приложението на AVONEX. Тези симптоми обикновено са налични през първите няколко месеца от лечението.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на AVONEX при деца и юноши на възраст от 10 до 18 години все още не са изцяло установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Безопасността и ефикасността на AVONEX при деца на възраст под 10 години все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст: Клиничните проучвания не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 години и повече, за да се определи дали те отговарят различно в сравнение с по-младите пациенти. Базирайки се, обаче на клирънса на активното вещество, няма теоретични основания, които да налагат коригиране на дозата при хората в старческа възраст.

Начин на приложение

Понастоящем не е известно колко дълго трябва да бъдат лекувани пациентите. Пациентите трябва да бъдат подложени на клинична оценка след две години лечение и решението за продължително лечение трябва да се вземе от лекуващия лекар индивидуално за всеки пациент. Лечението трябва да се преустанови, ако пациентът развие хронична прогресираща МС.

AVONEX PEN представлява предварително напълнена писалка, предназначена за еднократна употреба, и трябва да се използва само след съответно обучение.

Препоръчителното място за интрамускулно инжектиране с AVONEX PEN е горната външна част на бедрения мускул. Мястото на инжектиране трябва да се сменя всяка седмица.

За приложение на AVONEX чрез AVONEX PEN трябва да се спазват инструкциите в листовката.

4.3 Противопоказания

- Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон β или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с налична тежка депресия и/или суицидни мисли (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

AVONEX трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предишни или налични депресивни разстройства, по-специално при онези с данни за суицидни мисли в миналото (вж. точка 4.3). Известно е, че депресия и суицидни мисли се проявяват с повишена честота при популацията с множествена склероза и във връзка с използването на интерферон. Пациентите, трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно всички симптоми на депресия и/или суицидни мисли на лекуващия си лекар.

Пациентите, проявяващи депресия, следва да се следят стриктно по време на лечението и да се лекуват съответно. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с AVONEX (вж. също точки 4.3 и 4.8).

AVONEX трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за припадъци, при онези, които са на лечение с антиепилептични средства, особено ако епилепсията им не е овладяна адекватно с антиепилептичните средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание и да се има предвид стриктно проследяване, когато се прилага AVONEX при пациенти с тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност и при пациенти с тежка миелосупресия.

Тромботична микроангиопатия (ТМА): Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с AVONEX.

Нефротичен синдром: Случаи на нефротичен синдром с различни обуславящи го нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), заболяване с минимални изменения (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN) и мембранна гломерулопатия (MGN), са съобщавани по време на лечението с продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат след няколко години на лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично проследяване за ранни признаци или симптоми, например оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с повишен риск от бъбречно заболяване. Изисква се незабавно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с AVONEX.

При постмаркетинговия опит се съобщава за чернодробно увреждане, включително повишени нива на серумните чернодробни ензими, хепатит, автоимунен хепатит и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). В някои случаи тези реакции настъпват в присъствието на други лекарствени продукти, които се свързват с чернодробно увреждане. Потенциалът за

добавъчни ефекти от приложението на множество лекарствени продукти или други хепатотоксични агенти (напр. алкохол) не е установен. Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и да се подхожда с повишено внимание, когато интерфероните се използват едновременно с други лекарствени продукти, причиняващи чернодробно увреждане.

Пациенти със сърдечно заболяване като стенокардия, конгестивна сърдечна недостатъчност или аритмия трябва да се проследят стриктно за влошаване на клиничното им състояние по време на лечението с AVONEX. Грипоподобните симптоми, предизвикани от лечението с AVONEX, могат да се окажат стресиращи за пациенти с подлежащи сърдечни заболявания.

Използването на интерферони се свързва с отклонения в лабораторните показатели. Ето защо, в допълнение към онези лабораторни изследвания, които се изискват обичайно за проследяване на пациенти с МС, по време на лечението с AVONEX се препоръчват пълна и диференциална кръвна картина, брой тромбоцити и кръвна биохимия, включително чернодробни функционални изследвания. Пациенти с миелосупресия може да изискват по-интензивно проследяване на пълната кръвна картина, с диференциално броене и брой тромбоцити.

Пациентите могат да развият антитела срещу AVONEX. Антителата на някои от тези пациенти намаляват активността на интерферон бета-1a *in vitro* (неутрализиращи антитела). Неутрализиращите антитела са свързани с намаляване на биологичните ефекти на AVONEX *in vivo* и могат да бъдат евентуална причина за намаляване на клиничната ефикасност. Изчислено е, че платото в честотата на случаите на образуване на неутрализиращи антитела се достига след 12 месеца лечение. Скорошни клинични проучвания с пациенти, лекувани за период до три години с AVONEX, предполагат, че приблизително 5% до 8% развиват неутрализиращи антитела.

Използването на различни тестове за откриване на серумни антитела срещу интерферони ограничава възможността за сравняване на антигенността сред различните продукти.

От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на некроза на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8).

За да се сведе до минимум рискът от реакции на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани да използват асептична техника за инжектиране и да сменят мястото на инжектиране с всяка доза.

Процедурата за самостоятелно приложение от пациента трябва периодично да бъде преразглеждана, особено ако са възникнали реакции на мястото на инжектиране. Ако пациентът получи нарушаване на целостта на кожата, което може да бъде придружено с оток или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да разговаря със своя лекар. Евентуалното спиране на терапията след единично място на некроза зависи от степента на некрозата. При пациенти, които продължават терапията с AVONEX след поява на некроза на мястото на инжектиране, трябва да се избягва приложението на AVONEX в засегнатата област до пълното ѝ заздравяване. Ако възникнат множество лезии, трябва да се смени мястото на инжектиране или да се спре терапията до заздравяването им.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Официални проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани при хора.

Взаимодействието на AVONEX с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) не е проучено систематично. Клиничните проучвания показват, че пациентите с МС могат да получават AVONEX и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

За интерфероните е съобщено, че намаляват активността на чернодробните цитохром Р450-зависими ензими при хора и животни. Направена е оценка на ефекта от прилагането на висока

доза AVONEX върху P450-зависимия метаболизъм при маймуни, като не са наблюдавани промени в метаболизиращите възможности на черния дроб. Необходимо е повишено внимание, когато AVONEX се прилага в комбинация с лекарствени продукти с малък терапевтичен индекс и чийто клирънс в голяма степен зависи от цитохром P450-системата на черния дроб, напр. някои класове антиепилептични средства и антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1000 случая на бременност) от регистри и от постмаркетинговия опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава експозиция по време на първия триместър от бременността. Въпреки това продължителността на експозицията по време на първия триместър е несигурна, защото данните са събрани когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност, а лечението най-вероятно е било прекъснато, когато бременността е била открита и/или потвърдена. Опитът с експозиция по време на втория и третия триместър е много ограничен.

На базата на данни при животни (вж. точка 5.3) вероятно има повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде оценен адекватно на база настоящите налични данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Ако е клинично необходимо, употребата на Avonex може да се обмисли по време на бременност.

Кърмене

Ограничената налична информация относно преминаването на интерферон бета-1a в кърмата заедно с химичните/физиологичните характеристики на интерферон бета предполагат, че нивата на интерферон бета-1a, екскретирани в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху кърмените новородени/кърмачетата.

Avonex може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучвания на фертилитета и развитието при макаци резус са проведени със сродна форма на интерферон бета-1a. При много високи дози, при опитните животни са наблюдавани ановулаторни и причиняващи аборт ефекти (вж. точка 5.3).

Няма налична информация относно ефектите на интерферон бета-1a върху мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на AVONEX върху способността за шофиране и работа с машини. Свързаните с централната нервна система нежелани лекарствени реакции могат да повлияят в малка степен способността за шофиране и работа с машини при чувствителни пациенти (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-високата честота на нежелани лекарствени реакции, асоциирани с лечението с AVONEX, е свързана с грипоподобни симптоми. Най-често съобщаваните грипоподобни симптоми са мигалгия, повишена температура, втрисане, изпотяване, астения, главоболие и гадене. Титрирането на AVONEX при започване на терапията показва редуциране на тежестта и

честотата на грипоподобните симптоми. Грипоподобните симптоми са най-проявени в началото на лечението и намаляват по честота с продължаване на лечението.

Преходни неврологични симптоми, които могат да наподобяват изостряне на МС, могат да се проявяват след инжекциите. Преходни кризи на хипертония и/или тежка мускулна слабост, които пречат на волевите движения, могат да се проявяват във всеки момент по време на лечението. Тези кризи са с ограничена продължителност, временно свързани с инжекциите и могат да се проявяват отново след последващи инжекции. В някои случаи тези симптоми са свързани с грипоподобни симптоми.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са изразени като пациентогодини, съгласно следните категории:

Много чести ($\geq 1/1$ пациентогодини);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$ пациентогодини);

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ пациентогодини);

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ пациентогодини);

Много редки ($< 1/10\,000$ пациентогодини);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Пациенто-време е сумата от отделните единици време, през които пациентът в проучването е бил експониран на AVONEX преди да се прояви нежеланата лекарствена реакция. Например, 100 човекогодини могат да бъдат наблюдавани при 100 пациенти, които са били на лечение за една година или при 200 пациенти, които са били на лечение за половин година.

Нежеланите лекарствени реакции, установени при проучванията (клинични изпитвания и обсервационни проучвания с период на проследяване, вариращ от две години до шест години) и други нежелани лекарствени реакции, идентифицирани чрез спонтанни съобщения от пазара, с неизвестна честота, са представени в следната таблица.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изследвания	
<i>чести</i>	лимфопения, левкопения, неутропения, намален хематокрит, хиперкалиемия, увеличен уреен азот в кръвта
<i>нечести</i>	тромбоцитопения
<i>с неизвестна честота</i>	намалено тегло, увеличено тегло, отклонения в чернодробните функционални показатели
Сърдечни нарушения	
<i>с неизвестна честота</i>	кардиомиопатия, конгестивна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4), палпитации, аритмия, тахикардия

Нарушения на кръвта и лимфната система <i>с неизвестна честота</i> <i>редки</i>	панцитопения, тромбоцитопения тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром.*
Нарушения на нервната система <i>много често</i> <i>често</i> <i>с неизвестна честота</i>	главоболие² мускулна спастичност, хипоестезия неврологични симптоми, синкоп³ хипертония, замайване, парестезии, припадъци, мигрена
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>често</i> <i>редки</i> <i>с неизвестна честота</i>	ринорея диспнея белодробна артериална хипертония[†]
Стомашно-чревни нарушения <i>често</i>	повръщане, диария, гадене²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>често</i> <i>нечесто</i> <i>с неизвестна честота</i>	обрив, повишено изпотяване, контузия алопеция ангионевротичен едем, пруритус, везикулозен обрив, уртикария, утежняване на псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан <i>често</i> <i>с неизвестна честота</i>	мускулни крампи, болки в шията, миалгия², артралгия, болки в крайник, болки в гърба, мускулна скованост, мускулно-скелетна скованост системен лупус еритематодес, мускулна слабост, артрит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <i>редки</i>	нефротичен синдром, гломерулосклероза (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки”)
Нарушения на ендокринната система <i>с неизвестна честота</i>	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето <i>чести</i>	анорексия
Инфекции и инфестации <i>с неизвестна честота</i>	абсцес на мястото на инжектиране ¹
Съдови нарушения <i>чести</i> <i>с неизвестна честота</i>	зачервяване вазодилатация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>много чести</i> <i>чести</i> <i>нечести</i> <i>с неизвестна честота</i>	грипоподобни симптоми, пирексия², втрисане², изпотяване² болка на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране, астения², болки, умора², общо неразположение, нощно изпотяване парене на мястото на инжектиране реакция на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране¹, некроза на мястото на инжектиране, кървене на мястото на инжектиране, болки в гърдите
Нарушения на имунната система <i>с неизвестна честота</i>	анафилактична реакция, анафилактичен шок, реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, диспнея, уртикария, обрив, сърбящ обрив)

Хепатобилиарни нарушения <i>с неизвестна честота</i>	чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатит, автоимунен хепатит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата <i>нечести</i>	метрорагия, менорагия
Психични нарушения <i>чести</i> <i>с неизвестна честота</i>	депресия (вж. точка 4.4), безсъние самоубийство, психоза, тревожност, объркване, емоционална лабилност

*Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон бета (вж. точка 4.4).

†Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте *Белодробна артериална хипертония*.

¹Съобщени са реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, възпаление и много редки случаи на абсцес или целулит, които могат да наложат хирургична интервенция.

²Честотата на поява е по-висока в началото на лечението.

³Синкоп може да настъпи след инжектиране на AVONEX, като обичайно това е единичен епизод, който обикновено възниква в началото на лечението, но не се повтаря при последващи инжекции.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Педиатрична популация

Ограничените данни от литературата, клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит предполагат, че профилът на безопасност при деца и юноши на възраст от 10 до под 18 години, получаващи AVONEX 30 микрограма i.m. един път седмично, съответства на този, наблюдаван при възрастни.

Информацията по отношение на безопасността, получена при употребата на AVONEX като активен компаратор в едно 96-седмично, открито рандомизирано изпитване при педиатрични пациенти с множествена склероза на възраст от 10 до под 18 години (като само 10% от общата популация на проучването < 13 години), показва, че в групата на AVONEX (n=72) следните нежелани събития, които са чести при възрастната популация, се съобщават като много чести при педиатричната популация: миалгия, болки в крайник, умора и артралгия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. В случай на предозиране обаче, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани за наблюдение и съответно поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните са група естествено срещащи се протеини, които се произвеждат от еукариотните клетки в отговор на вирусна инфекция или други биологични причинители. Интерфероните са цитокини, които играят ролята на медиатори на антивирусната, антипролиферативната и имуномодулаторната активности. Различават се три основни форми интерферони: алфа, бета и гама. Интерфероните алфа и бета се класифицират като интерферони тип I, а интерферон гама е интерферон тип II. Тези интерферони имат припокриващо се, но ясно различимо биологично действие. Те могат да се различават и по отношение на мястото на своя клетъчен синтез.

Интерферон бета се произвежда от различни типове клетки, включително фибробласти и макрофаги. Естественият интерферон бета и AVONEX (интерферон бета-1a) са гликолизирани и имат единичен N-свързан сложен въглехидратен участък. За гликолизирането на останалите протеини е известно, че повлиява тяхната стабилност, активност, биоразпределение и полуживот в кръвта. Ефектите на интерферон бета обаче, които зависят от гликолизирането, не са напълно установени.

Механизъм на действие

AVONEX осъществява своите биологични ефекти чрез свързване със специфични рецептори на повърхността на човешките клетки. Това свързване дава начало на сложна каскада от вътреклетъчни събития, която води до експресията на множество интерферон-индуцирани генни продукти и маркери. Те включват МНС Клас I, протеин Mx, 2' / 5'-олигоденилат синтетаза, β_2 -микроглобулин и неоптерин. Някои от тези продукти са измервани в серума и клетъчните фракции на кръвта, получена от пациенти, лекувани с AVONEX. След еднократна интрамускулна доза AVONEX, серумните нива на тези продукти остават повишени в продължение на най-малко четири дни и до една седмица.

Дали механизмът на действие на AVONEX при MC се медира по същия механизъм, както описаните по-горе биологични ефекти не е известно, тъй като патофизиологията на MC не е добре установена.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на лиофилизиран AVONEX при лечението на MC са демонстрирани при плацебо-контролирано проучване на 301 пациенти (AVONEX n=158, плацебо=143) с пристъпно-ремитентна MC, характеризираща се с поне 2 екзацербации през предходните 3 години или поне една екзацербация на година преди началото, когато продължителността на заболяването е била по-малко от 3 години. В клиничното изпитване са включени пациентите с изходно EDSS от 1,0 до 3,5. Поради дизайна на проучването, пациентите са проследявани за различен срок от време. 150 лекувани с AVONEX пациенти са завършили една година от проучването, а 85 са завършили две години от проучването. При проучването, кумулативният процент пациенти,

които са развили прогресия на инвалидизацията (чрез анализ по скалата за живот на Kaplan-Meier) към края на двете години е 35% за лекуваните с плацебо пациенти и 22% за лекуваните с AVONEX пациенти. Прогресията на инвалидизацията е измерена като увеличение по Разширената скала за състоянието на инвалидност (EDSS) от 1,0 точка, поддържано в продължение на най-малко шест месеца. Демонстрирано е също, че има намаление от една трета в годишната честота на пристъпите. Този клиничен ефект е наблюдаван след повече от една година лечение.

Двойнослепо, рандомизирано проучване за сравнение на дози при 802 пациенти с пристъпно-ремитентна МС (AVONEX 30 микрограма n=402, AVONEX 60 микрограма n=400) не показва статистически значими разлики или тенденции между дозите AVONEX от 30 микрограма и 60 микрограма по клиничните параметри и общи ЯМР-параметри.

Ефектите на AVONEX при лечението на МС са демонстрирани и при рандомизирано, двойнослепо проучване, извършено при 383 пациенти (AVONEX n=193, плацебо n=190) с единичен пристъп на демиелинизация, свързан с най-малко две съвместими мозъчни лезии при ЯМР. Намаляване на риска от получаване на втори пристъп е отбелязано в групата на лечение с AVONEX. Наблюдаван е също ефект върху ЯМР параметрите. Изчисленият риск от втори пристъп е 50% в рамките на три години и 39% в рамките на две години при групата на плацебо и 35% (три години) и 21% (две години) при групата на AVONEX. При *post-hoc* анализ, от пациентите с изходни ЯМР данни за най-малко една лезия при контраст с Gd и девет T2 лезии, при 56% в групата на плацебо и 21% в групата на лечение с AVONEX е имало риск от получаване на втори пристъп в рамките на две години. Въздействието на ранното лечение с AVONEX обаче не е известно дори и при тази високорискова подгрупа, тъй като проучването е разработено по-скоро да оценява времето до втория пристъп, отколкото дългосрочното развитие на заболяването. Освен това, понастоящем няма добре установено определение за високорисков пациент, въпреки че по-консервативен подход е да се приемат най-малко девет хиперинтензитетни T2 лезии при първоначалното сканиране и най-малко една нова T2 или една нова лезия при контраст с Gd при проследяващо сканиране, предприето поне три месеца след първоначалното сканиране. Във всеки случай, лечението трябва да се обмисля единствено за пациенти, класифицирани като високорискови.

Педиатрична популация

Ограничените данни за ефикасността/безопасността на AVONEX 15 микрограма i.m. веднъж седмично (n=8), сравнени с тези при пациенти без лечение (n=8) при проследяване в продължение на 4 години, показват резултати, сходни с тези, наблюдавани при възрастни, въпреки че скоростите по EDSS са се повишили в групата на лечение при проследяване повече от 4 години, което показва прогресия на заболяването. Няма директно сравнение с дозировката, препоръчвана понастоящем при възрастни.

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор е проучен като активен компаратор в 3 контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 18 години с пристъпно-ремитентна множествена склероза (вж. точка 4.2).

В едно открито рандомизирано активно контролирано изпитване 150 участници са рандомизирани в съотношение 1:1 за лечение с диметил фумарат, приложен перорално при доза 240 mg два пъти дневно, или AVONEX, приложен при доза 30 µg веднъж седмично чрез интрамускулна (i.m.) инжекция в продължение на 96 седмици.

В ИТТ популацията, лечението с диметил фумарат довежда до по-голям дял на пациентите без нови или новоуголемяващи се хиперинтензитетни T2 лезии на седмица 96 спрямо изходното ниво в сравнение с AVONEX [съответно 12,8% спрямо 2,8%].

В едно двойнослепо, двойномаскирано, активно контролирано проучване 215 участници са рандомизирани да получават или перорално финголимод (0,5 mg веднъж дневно, или 0,25 mg

веднъж дневно за пациенти с тегло ≤ 40 kg), или AVONEX 30 μg i.m. веднъж седмично в продължение на максимум 24 месеца.

Първичната крайна точка, коригираната честота на пристъпите на годишна основа (adjusted annualized relapse rate, ARR) на седмица 96, е значително по-ниска при пациентите, лекувани с финголимод (0,122), в сравнение с пациентите, които получават AVONEX (0,675), което се изразява в 81,9% относително намаление на ARR ($p < 0,001$).

В открито, рандомизирано, активно-контролирано изпитване 152 участници са рандомизирани в съотношение 1:1 на лечение с пегинтерферон бета-1a, приложен подкожно при доза 125 μg на всеки 2 седмици, или AVONEX, приложен при доза 30 μg веднъж седмично чрез интрамускулна (i.m.) инжекция, в продължение на 96 седмици.

Първичната крайна точка, коригираната ARR на седмица 48 (95% CI), е 0,521 (0,322; 0,843) в групата на AVONEX и 0,386 (0,231; 0,646) в групата на пегинтерферон бета-1a. Средната (SD) честота на рецидиви при участниците е 0,81 (1,994) в групата на AVONEX в сравнение с 0,40 (0,907) в групата на пегинтерферон бета-1a.

На седмица 96 коригираната ARR (95% CI) е 0,527 (0,340; 0,816) в групата на Avonex и 0,285 (0,172; 0,471) в групата на пегинтерферон бета-1a. Средната (SD) честота на рецидиви при участниците е 0,82 (1,953) в групата на Avonex и 0,34 (0,798) в групата на пегинтерферон бета-1a.

Като цяло профилът на безопасност при пациентите, получаващи AVONEX в трите клинични изпитвания, в качествено отношение съвпада с преди това наблюдавания при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на AVONEX е изследван индиректно с тест, който измерва интерфероновата антивирусна активност. Този тест е ограничен в това, че е чувствителен за интерферон, но му липсва специфичност за интерферон бета. Алтернативните техники за тестване не са достатъчно чувствителни.

След интрамускулно приложение на AVONEX, нивата на серумна антивирусна активност са най-високи между 5 и 15 часа след дозата и намаляват с полуживот от приблизително 10 часа. С подходяща корекция за степента на абсорбция от мястото на инжектиране, изчислената бионаличност е приблизително 40%. Изчислената бионаличност е по-голяма без подобни корекции. Подкожното приложение не може да замести интрамускулното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза: Няма данни за канцерогенността на интерферон бета-1a при животни или хора.

Токсичност при многократно прилагане: В 26-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при маймуни макак резус интрамускулно веднъж седмично в комбинация с друго имуномодулиращо средство, моноклонално антители срещу CD40 лиганд, не са демонстрирани имунен отговор спрямо интерферон бета-1a и никакви признаци на токсичност.

Локална поносимост: Дразненето при интрамускулно приложение при животни след многократно прилагане на едно и също място на инжектиране не е оценявано.

Мутагенеза: Проведени са ограничени, но подходящи изследвания за мутагенеза. Резултатите са отрицателни.

Нарушение на фертилитета: Проучвания на фертилитета и развитието при макаци резус са проведени със сродна форма на интерферон бета-1а. При много високи дози, при опитните животни са наблюдавани ановулаторни и причиняващи аборт ефекти. Сходни дозозависими ефекти върху репродукцията са наблюдавани и с други форми на алфа и бета интерферони. Не са наблюдавани тератогенни ефекти или ефекти върху феталното развитие, но наличната информация относно ефектите на интерферон бета-1а в пери- и постнаталния период е ограничена.

Няма налична информация относно ефектите на интерферон бета-1а върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Аргининов хидрохлорид
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.

AVONEX PEN съдържа предварително напълнена спринцовка с AVONEX и трябва да се съхранява в хладилник.

Ако липсва хладилник, AVONEX PEN може да се съхранява на стайна температура (между 15°C и 30°C) до една седмица.

Съхранявайте AVONEX PEN във вътрешната картонена кутия, за да се предпази от светлина (вж. точка 6.5).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнената спринцовка с AVONEX е поставена в инжектор тип писалка с пружинно бутало за еднократна употреба, наречен AVONEX PEN. Спринцовката в писалката представлява предварително напълнена спринцовка с обем 1 ml, направена от стъкло (тип I), със защитена срещу отваряне капачка и бутало (бромобутил), съдържаща 0,5 ml разтвор.

Вид на опаковката: Всеки AVONEX PEN за еднократна употреба е опакован в отделна картонена кутия, с една инжекционна игла и предпазител на писалката. AVONEX PEN се предлага в опаковки по четири или дванадесет броя.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба: Инжекционният разтвор в предварително напълнена спринцовка се съдържа в AVONEX PEN.

След като се извади от хладилника, AVONEX PEN трябва да се остави да се затопли до стайна температура (15 °C до 30 °C) за около 30 минути.

Не използвайте външни източници на топлина като гореща вода за загряване на AVONEX 30 микрограма инжекционен разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка за еднократна употреба съдържа само една доза AVONEX. Инжекционният разтвор може да се наблюдава през овалното прозорче за показване на лекарството върху AVONEX PEN. Ако инжекционният разтвор съдържа частици или ако е с цвят, различен от бистър и безцветен, предварително напълнената писалка не трябва да се използва. Инжекционната игла е приложена. Лекарственият продукт не съдържа консервант.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 март 1997 г.
Дата на последно подновяване: 13 март 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологичното активно вещество

Biogen MA Inc., 5000 Davis Drive, Morrisville, NC 27560, САЩ.

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

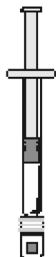
Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор

Интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 30 микрограма (6 милиона IU) интерферон бета-1a.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, аргининов хидрохлорид, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Кутия с четири предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml разтвор.

Кутия с дванадесет предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml разтвор.

Всяка спринцовка е опакована в запечатана пластмасова вложка, която съдържа и една инжекционна игла за интрамускулно инжектиране.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Avonex може да се съхранява на стайна температура (между 15 C – 30 C) за период до една седмица.

ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (запечатана пластмасова вложка), за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/033/003 опаковка x 4
EU/1/97/033/004 опаковка x 12

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

avonex

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор

Интерферон бета-1a

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Biogen Netherlands B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Да се съхранява в хладилник.

Avonex може да се съхранява на стайна температура (между 15°C – 30 C) за период до една седмица.

ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (запечатана пластмасова вложка), за да се предпази от светлина.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор

Интерферон бета-1a

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Вижте листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ
--

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 30 микрограма (6 милиона IU) интерферон бета-1a.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, аргининов хидрохлорид, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

4 предварително напълнени писалки. Всяка единична опаковка съдържа 1 Avonex pen, инжекционна игла и предпазител на писалката.

12 предварително напълнени писалки. Всяка единична опаковка съдържа 1 Avonex pen, инжекционна игла и предпазител на писалката.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.

Avonex рен може да се съхранява на стайна температура (между 15°C – 30°C) за период до една седмица.

Чувствителност към светлина: Съхранявайте Avonex рен в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/033/005 опаковка x 4
EU/1/97/033/006 опаковка x 12

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

avonex pen

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 30 микрограма (6 милиона IU) интерферон бета-1a.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, аргининов хидрохлорид, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Avonex rep, инжекционна игла и предпазител на писалката

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.

Avonex pen може да се съхранява на стайна температура (между 15°C – 30°C) за период до една седмица.

Чувствителност към светлина: Съхранявайте Avonex pen в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avonex pen

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Интерферон бета-1a

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Вижте листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор интерферон бета-1a (interferon beta-1a) Предварително напълнена спринцовка

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Дори вече да сте ползвали Avonex, част от информацията може да се е променила.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

(Забележка)

Понякога в листовката се внасят промени.

Моля, винаги при следващото изпълнение на Вашата рецепта проверявайте дали листовката е била актуализирана.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AVONEX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате AVONEX
3. Как да използвате AVONEX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AVONEX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Как да инжектирате AVONEX

1. Какво представлява AVONEX и за какво се използва

Какво представлява AVONEX

Активното вещество на Avonex е белтъчно вещество, наречено *интерферон бета-1a*. Интерфероните са естествени вещества, които се образуват във Вашия организъм, за да помогнат за предпазване от инфекции или заболявания. Белтъчното вещество в Avonex е изградено точно от същите съставки като интерферон бета, който съществува в човешкия организъм.

За какво се използва AVONEX

Avonex се използва за лечение на **множествена склероза (МС)**. Лечението с Avonex може да помогне за предотвратяване на влошаване на състоянието Ви, въпреки че няма да доведе до излекуване на МС.

Съчетанието от симптоми на МС е индивидуално при различните хора. Симптомите може да включват:

- Усещане за загуба на равновесие или замайване, проблеми с походката, мускулна скованост и спазми на мускули, умора, изтръпване в областта на лицето, на ръцете или краката
- Остра или хронична болка, проблеми с пикочния мехур и дебелото черво, сексуални нарушения и зрителни проблеми
- Затруднения в мисленето и концентрацията, депресия.

Наред с това при МС има тенденция към периодично обостряне, което се нарича пристъп.

(Забележка)

Avonex действа най-добре, когато го прилагате:

- по едно и също време
- веднъж седмично
- редовно

Не спирайте лечението си с Avonex, без да се консултирате с Вашия лекар.

Avonex може да помогне да се намали броя на пристъпите, които получавате и да се забави настъпването на инвалидизиращите ефекти на МС. Вашият лекар ще Ви даде съвет колко дълго може да ползвате Avonex и кога да спрете прилагането.

Как действа AVONEX

Множествената склероза е свързана с увреждане на нерви (на главния мозък или гръбначния мозък). При МС защитната система на Вашия организъм реагира срещу неговия собствен миелин – „изолационния материал”, който обвива нервните влакна. Увреждането на миелина причинява прекъсване на предаването на съобщения между главния мозък и другите части на тялото. Това именно предизвиква симптомите на МС. Avonex изглежда действа, като пречи на собствената защитна система на Вашия организъм да атакува миелина.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате AVONEX

Не използвайте AVONEX

- Ако сте алергични към интерферон бета, човешки серумен албумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- Ако имате тежка депресия или мислите за извършване на самоубийство.

Веднага се консултирайте с Вашия лекар, ако някое от следните обстоятелства се отнася до Вас.

(Забележка)

Avonex и алергични реакции. Тъй като Avonex е на основата на белтък, съществува малка вероятност за поява на алергична реакция.

Повече относно депресията. Ако имате тежка депресия, или мисли за самоубийство, не трябва да използвате Avonex.

Ако имате депресия, лекарят може въпреки това да Ви предпише Avonex, но е важно да го/я информирате, ако имате депресия или всякакви подобни проблеми, повлияващи настроението Ви.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Avonex, ако имате или в миналото сте имали:

- **Депресия** или проблеми, засягащи Вашето настроение
- **Мисли за извършване на самоубийство.**

Трябва незабавно да съобщавате на Вашия лекар за промени в настроението, мисли за самоубийство, прекомерно чувство на тъга, безпокойство или малоценност.

- **Епилепсия** или други нарушения с припадъци, неовладени с лекарство
- **Сериозни бъбречни или чернодробни проблеми**
- **Намален брой на белите кръвни клетки или на тромбоцитите**, което може да причини повишен риск от инфекция, кървене или анемия
- **Проблеми със сърцето**, които могат да причинят симптоми като болка в гърдите (*стенокардия*), по-специално след физическо натоварване, подути глезени, задух (*застойна сърдечна недостатъчност*) или неравномерен пулс (*аритмии*)
- **Дразнене на мястото на инжектиране**, което може да доведе до увреждане на целостта на кожата и подлежащите тъкани (некроза на мястото на инжектиране). Когато сте готови да инжектирате, внимателно следвайте указанията в точка 7 „Как да инжектирате AVONEX” в края на тази листовка, за да се намали рискът от реакции на мястото на инжектиране.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някое от гореописаните състояния или ако някое от тях се влоши, докато използвате Avonex.

По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започване на лечение с Avonex.

Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Кажете на Вашия лекар, ако използвате Avonex:

- **Ако Ви правят изследване на кръвта.** Avonex може да повлияе резултатите.

(Забележка)

Понякога ще Ви се налага да напомняте на други медицински специалисти, че сте на лечение с Avonex. Например, ако Ви предпишат други лекарства или ако Ви правят изследване на кръвта Avonex може да повлияе другите лекарства или резултатите от изследванията.

Педиатрична популация

Avonex не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради ограничените данни от употребата на Avonex при тази популация. Avonex не трябва да се използва при деца под 10-годишна възраст, тъй като все още не е установено дали ще даде резултат при тях и дали е безопасен.

Други лекарства и AVONEX

Информирайте Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, особено такива, които се прилагат за лечение на епилепсия или депресия. Avonex може да повлияе другите лекарства или те да му окажат влияние. Това включва всякакви лекарства, дори и тези, отпуснати без рецепта.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху кърмените новородени/кърмачетата. Avonex може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате замаяване, не шофирайте. Avonex кара някои хора да се чувстват замаяни. Ако това се случи и на Вас или ако получите някои нежелани ефекти, които могат да нарушават способностите Ви, не трябва да шофирате и да работите с машини.

Важна информация относно някои от съставките на AVONEX

Това лекарство практически не съдържа натрий. То съдържа по-малко от 23 mg (1 mmol) натрий във всяка седмична доза.

3. Как да използвате AVONEX

Препоръчителната седмична доза

Една инжекция Avonex веднъж седмично.

Стремете се да използвате Avonex по едно и също време в един и същи ден всяка седмица.

Ако сте решили да започнете лечение с Avonex, Вашият лекар може да Ви предостави титрационен кит Avostartclip. Avostartclip се прикрепя към спринцовката и позволява постепенно увеличаване на Вашата доза Avonex при започване на лечението. Така се ограничават грипоподобните симптоми, които изпитват някои пациенти, когато започнат да прилагат Avonex. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви помогнат да използвате титрационния кит Avostartclip.

(Забележка)

Начало на лечението с Avonex

Ако не сте приемали Avonex, Вашият лекар може да Ви препоръча постепенно увеличаване на дозата, за да можете да свикнете с ефектите на Avonex, преди да приемете пълната доза. Ще Ви бъде предоставен титрационния кит Avostartclip. Avostartclip може да бъде прикрепен към спринцовката и позволява инжектиране на намалена доза Avonex при започване на лечението. Всеки Avostartclip трябва да се употребява еднократно и да се изхвърля заедно с останалия Avonex. За допълнителна информация относно приложението се консултирайте с Вашия лекар.

Как да се инжектирате сами

Можете да си инжектирате Avonex сами, без помощта на Вашия лекар, ако той/тя Ви е обучил да правите това. Инструкциите относно начина на самоинжектиране са дадени в края на тази листовка (вижте точка 7: *Как да инжектирате AVONEX*).

Ако имате проблеми при работа със спринцовката, попитайте Вашия лекар, който вероятно ще може да Ви помогне.

(Забележка)

Повече подробности относно начина на инжектиране на Avonex са дадени в края на листовката.

Замяна на иглата:

Във Вашия пакет Avonex се съдържа игла за инжектиране. Възможно е Вашият лекар да Ви предпише по-къса и по-тънка игла, в зависимост от конструкцията на тялото Ви. Говорете с Вашия лекар, за да узнаете, дали това ще е подходящо във Вашия случай.

Ако имате проблеми при работа със спринцовката, говорете с Вашия лекар дали да ползвате ръкохватка за спринцовки. Тя представлява специално конструиран държател, който да Ви помогне да инжектирате Avonex.

Колко дълго да използвате AVONEX

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да продължите да използвате Avonex. Важно е да продължавате да използвате Avonex редовно. Не правете промени, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако сте инжектирали повече от необходимата доза

Трябва да прилагате само по една инжекция Avonex, веднъж седмично. Ако сте използвали повече от 1 инжекция Avonex за период от три дни, незабавно **се свържете с Вашия лекар или фармацевт за съвет**.

Ако сте пропуснали да инжектирате AVONEX

Ако сте пропуснали обичайната си седмична доза, инжектирайте една доза веднага щом можете. След това трябва да изчакате да измине една седмица, преди отново да използвате Avonex. Продължете да инжектирате на този "нов ден" всяка седмица. Ако си имате предпочитан ден за инжектиране на Avonex, говорете с Вашия лекар как да нагласите дозата така, че да се върнете отново към предпочитания си ден. Не прилагайте две инжекции, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

(Забележка)

Въпреки, че списъкът на възможните нежелани реакции може да Ви изглежда обезпокоителен, възможно е при Вас да не настъпи нито една от тях.

Сериозни нежелани реакции: потърсете медицинска помощ

Сериозни алергични реакции

Ако получите някоя от следните реакции:

- Подуване на лицето, устните или езика
- Затруднено дишане
- Обрив

Веднага повикайте лекар. Не използвайте повече Avonex, докато не сте се консултирали с лекар.

Депресия

Ако получите някакви симптоми на депресия:

- Чувство за необичайна тъга, безпокойство или малоценност

Веднага повикайте лекар.

Проблеми с черния дроб

Ако получите някои от следните симптоми:

- Пожълтяване на кожата или на бялото на очите Ви (*жълтеница*)
- Сърбеж по цялото тяло
- Гадене и повръщане
- Лесно образуване на синини по кожата

Веднага повикайте лекар, тъй като те може да са признаци на възможно чернодробно увреждане.

Нежелани ефекти, наблюдавани при клинични изпитвания

(Забележка)

Нежелани ефекти, наблюдавани при клинични изпитвания. Това са нежеланите реакции, които хората съобщават по време на изпитване на Avonex. Посочените числа са на базата на това колко хора са заявили, че са ги получили. Това дава представа колко е вероятността и Вие да получите подобни нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции

(*може да засегнат повече от 1 на 10 души*)

- Грипоподобни симптоми – главоболие, мускулни болки, втрисане или висока температура: вижте по-долу *Грипоподобни симптоми*
- Главоболие.

Чести нежелани реакции

(*може да засегнат до 1 на 10 души*)

- Загуба на апетит
- Чувство на слабост и умора
- Проблеми със съня
- Депресия
- Гореци вълни
- Хрема
- Диария (*разстройство*)
- Гадене и повръщане
- Изтръпване и мравучкане по кожата
- Обрив, синини по кожата
- Повишено потене, нощно изпотяване
- Болки в мускулите, ставите, ръцете, краката или шията
- Мускулни крампи, скованост на ставите и мускулите
- Болка, синина и зачервяване на мястото на инжектиране
- Промяна на резултатите от изследване на кръв. Симптомите, които може да забележите, са умора, повтаряща се инфекция, необясними синини и кървене.

Нечести нежелани реакции

(*може да засегнат до 1 на 100 души*)

- Косопад

- Промени в менструалния цикъл
- Чувство на парене на мястото на инжектиране.

Редки нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1000 души)

- Затруднено дишане
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на ръбци, които може да понижат бъбречната Ви функция

Ако у Вас се появят някои или всички от следните симптоми:

- Пенеста урина
- Умора
- Отоци, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.

Информирайте Вашия лекар, тъй като те може да са признаци на възможно бъбречно увреждане.

- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.

Ако някои от тези реакции Ви притесняват, говорете с Вашия лекар.

Други нежелани реакции

(Забележка)

Тези реакции са наблюдавани при лица, които си прилагат Avonex, но не знаем каква е вероятността те да се появят.

Ако се чувствате замаяни, не шофирайте.

- Понижена или повишена функция на щитовидната жлеза
- Нервност или тревожност, емоционална нестабилност, ирационални мисли или халюцинации (виждане или чуване на неща, които реално не съществуват), обърканост или самоубийство
- Изтръпване, замаяване, гърчове или припадъци и мигрена
- Усещане на ударите на сърцето (*палпитации*), неритмична или ускорена сърдечна дейност, или проблеми със сърцето, които се проявяват със следните симптоми: намалена способност за физическо натоварване, невъзможност да лежите хоризонтално в леглото, задух и подуване на глезените
- Чернодробни проблеми, като описаните по-горе
- Копривна треска или мехурчест обрив, сърбеж, утежняване на псориазис, ако страдате от него
- Подуване или кръвене на мястото на инжектиране, увреждане на тъкани (некроза) или болка в гърдите след инжекцията
- Наддаване или загуба на тегло
- Промени в резултатите от изследвания, включително промени в чернодробните функционални показатели
- Белодробна артериална хипертония: Заболяване, характеризиращо се с тежко стеснение на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана на моменти по време на лечението, включително няколко години след началото на лечението с продукти, съдържащи интерферон бета.

Ако някои от тези реакции Ви притесняват, говорете с Вашия лекар.

Реакции от инжекцията

- **Прималяване:** Първата инжекция Avonex ще Ви бъде поставена от Вашия лекар. От нея може да Ви прималее. Може дори наистина да припаднете. Почти няма вероятност обаче това да се повтори.
- **Непосредствено след инжекцията може да почувствате напрежение в мускулите или силно изразена мускулна слабост** – сякаш имате пристъп. Това се случва рядко. Става само по време на инжектиране и ефектът бързо отзвучава. Може обаче да се случи по всяко време след началото на лечението с Avonex.
- **Ако забележите някакво възпаление или проблеми с кожата** след поставяне на инжекцията, кажете на Вашия лекар.

Грипоподобни симптоми

(Забележка)

Три прости начина, които ще Ви помогнат да намалите въздействието на грипоподобните симптоми:

- 1. Прилагайте инжекцията с Avonex непосредствено преди времето за сън.** Това може да Ви помогне да проспите реакциите.
- 2. Вземете парацетамол или ибупрофен половин час преди инжектирането с Avonex** и продължете да го вземате в продължение на един ден. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт относно подходяща доза.
- 3. Ако имате висока температура, пийте големи количества вода,** за да се поддържа хидратацията на организма.

Някои хора забелязват, че след като са си инжектирали Avonex, се чувстват сякаш са болни от грип. Признаците са:

- Главоболие
- Мускулни болки
- Втрисане или висока температура.

Тези симптоми в действителност не са грип

От Вас не може да се зарази никой. Симптомите са по-чести в началото на лечението с Avonex. Вашият лекар може да Ви предостави титрационен кит Avostartclip, който позволява постепенно увеличаване на Вашата доза при започване на лечението, за да спомогне за ограничаване на грипоподобните симптоми. С продължаване на инжекционното лечение, грипоподобните симптоми постепенно намаляват.

Деца (на възраст 10 и повече години) и юноши

В клиничните изпитвания някои нежелани реакции се съобщават по-често при деца и юноши, отколкото при възрастни, например мускулна болка, болки в крайник, умора и ставна болка.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт трябва да запише в личното Ви медицинско досие името и партидният номер на продукта, който Ви е

даден. Може също така, при желание от Ваша страна, да си запишете тези подробности, в случай че Ви попитат за тази информация в бъдеще.

5. Как да съхранявате AVONEX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (запечатана пластмасова табличка), за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Avonex може да се съхранява на стайна температура (между 15°C – 30°C) за период до една седмица.

НЕ използвайте Avonex, ако забележите, че:

- Предварително напълнената спринцовка е счупена.
- Запечатващата лента на пластмасовата табличка е повредена или отворена.
- Разтворът е оцветен или можете да видите плаващи части в него.
- Защитената от отваряне капачка е счупена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AVONEX

Активното вещество е: интерферон бета-1а 30 микрограма в 0,5 ml

Другите съставки са: натриев ацетат, ледена оцетна киселина, аргининов хидрохлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда AVONEX и какво съдържа опаковката

Avonex инжекционен разтвор се предоставя като готова за употреба инжекция

В кутията Avonex има четири или дванадесет готови за употреба (предварително напълнени) спринцовки, всяка от които съдържа 0,5 ml бистра, безцветна течност. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Всяка спринцовка е опакована в запечатана пластмасова табличка. В табличката е предоставена и отделна спринцовка за поставяне на инжекцията.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежателят на разрешението за употреба е:

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

Avonex се произвежда от:

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

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

Може да получите тази листовка отпечатана в по-едър шрифт, като се обадите на местния представител.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

7. Как да инжектирате AVONEX

Трябва да сте предварително обучени как да инжектирате Avonex.

Следните бележки са предназначени само да Ви припомнят. Ако не сте сигурни за нещо или имате проблем, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Къде да поставите инжекцията

- **Avonex се инжектира в мускул**, например горните мускули на бедрото. Инжектиране на Avonex в седалището не се препоръчва.
- **Всяка седмица използвайте различно място за поставяне на инжекцията.** Това означава по-малък риск от дразнене на кожата и мускулите Ви.
- **Не използвайте област на кожата**, в която има синини, възпаление или инфекция, или ако има открита рана.



А. Подготовка

1. Извадете една от запечатаните пластмасови таблички от хладилника

- Проверете срока на годност върху капачето на табличката. Да не се използва, ако срокът на годност е изтекъл.
- Обелете напълно хартиеното капаче. Проверете дали блистерната табличка съдържа една предварително напълнена спринцовка и една игла за инжектиране (вижте фигурата „Съдържание на пластмасовата табличка“).

2. Оставете спринцовката да се затопли

- Оставете на стайна температура за половин час. Така инжекцията ще създаде по-малко неудобства, отколкото ако я използвате веднага след изваждането ѝ от хладилника.

Съвет: Не ползвайте външни източници на топлина, например гореща вода, за да затоплите спринцовката.

3. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода и ги подсушете.

4. Пригответе тампони с етанол и, ако са Ви нужни, лепенки (не са предоставени).

Намерете чиста, твърда повърхност, за да поставите нещата, които Ви трябва за инжекцията. Поставете табличката върху нея.

Б. Подготовка на инжекцията

1



Проверете течността в спринцовката

Тя трябва да е бистра и безцветна. Ако разтворът е мътен, оцветен или съдържа някакви плаващи частици, не ползвайте предварително напълнената спринцовка.

2



Отстранете предпазителя на спринцовката

Спринцовката има бял, защитен от отваряне предпазител. **Убедете се, че предпазителят е непокътнат и не е бил отварян.**

Ако изглежда, че е бил отварян, не ползвайте тази спринцовка.

Задръжте спринцовката така, че белият предпазител да

сочи нагоре.

Сгънете предпазителя под прав ъгъл, докато се отчупи.

Не докосвайте мястото за свързване.

Не натискайте буталото.

3



Поставете иглата

Отворете иглата, за да се покаже мястото за свързване. Не отстранявайте опаковката.

Бутайки, поставете иглата на спринцовката.

Завъртете я по часовниковата стрелка, докато се фиксира на място.

Съвет: Убедете се, че иглата за инжектиране е здраво закрепена към спринцовката. В противен случай може да изтече разтвор.

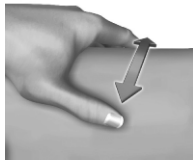
Ако Ви е препоръчано постепенно увеличаване на дозата Avonex, може да Ви се наложи да използвате титрационния кит Avostartclip, предоставен от Вашия лекар. За допълнителна информация попитайте Вашия лекар.

Сега вече издърпайте, за да отстраните пластмасовия предпазител на иглата. Не го въртете.

Съвет: Ако въртите предпазителя на иглата, за да го свалите, може случайно да свалите и иглата.

В. Поставяне на инжекцията

1



Почистете и разпънете мястото за инжектиране

Ако е необходимо, ползвайте тампони с етанол за обтриване, за да почистите кожата на мястото на инжектиране, което сте подбрали. Оставете кожата да се подсуши.

С едната си ръка разтеглете кожата около мястото на инжектиране.

Отпуснете мускула си.

2



Поставете инжекцията

Вкарайте иглата за инжектиране с бързо движение, като да забивате стрела - с рязко движение под прав ъгъл през кожата в мускула.

Трябва да проникне докрай цялата игла.

Натиснете бавно буталото, докато спринцовката се изпразни.

Ако ползвате спринцовка с прикрепен Avostartclip, ще получите по-ниска доза Avonex.

Спринцовката няма да се изпразни.

3



Изтеглете иглата

Дръжте кожата силно разпъната или стиснете кожата около мястото на инжектиране и изтеглете навън иглата.

Ако ползвате тампони с етанол, притиснете един от тях към мястото на инжектиране.

Поставете лепенка на мястото на инжектиране, ако Ви се налага.



Изхвърлете отпадъците по съответния начин

След като приключите с инжектирането, поставете иглата и спринцовката в специален контейнер (като например контейнер за остри предмети), а не при обикновените домашни отпадъци.

Ако сте използвали Avostartclip, спринцовката (и Avostartclip) трябва да бъдат изхвърлени след употреба.

Неизползваната част от Avonex **не трябва** да бъде употребявана.

Отпадъчната хартия и използваните тампони може да се изхвърлят в контейнера за обикновени домашни отпадъци.

Листовка: информация за потребителя

AVONEX 30 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

интерферон бета-1a (interferon beta-1a)

Предварително напълнена писалка

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Дори вече да сте ползвали Avonex, част от информацията може да се е променила.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

(Забележка)

Понякога в листовката се внасят промени.

Моля, винаги при следващото изпълнение на Вашата рецепта проверявайте дали листовката е била актуализирана.

(Забележка)

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AVONEX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате AVONEX
3. Как да използвате AVONEX PEN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AVONEX PEN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Как да инжектирате с AVONEX PEN

1. Какво представлява AVONEX и за какво се използва

(Забележка)

Avonex действа най-добре, когато го използвате:

- по едно и също време
- веднъж седмично
- редовно

Не спирайте лечението си с Avonex, без да се консултирате с Вашия лекар.

Какво представлява AVONEX

Avonex Pen се използва за инжектиране на Avonex. Активното вещество на Avonex е белтъчно вещество, наречено интерферон бета-1a. Интерфероните са естествени вещества, които се образуват във Вашия организъм, за да помогнат за предпазване от инфекции или

заболявания. Белтъчното вещество в Avonex е изградено точно от същите съставки като интерферон бета, който съществува в човешкия организъм.

За какво се използва AVONEX

Avonex се използва за лечение на множествена склероза (МС). Лечението с Avonex може да помогне за предотвратяване на влошаване на състоянието Ви, въпреки че няма да доведе до излекуване на МС.

Съчетанието от симптоми на МС е индивидуално при различните хора. Симптомите може да включват:

- Усещане за загуба на равновесие или замайване, проблеми с походката, мускулна скованост и спазми на мускули, умора, изтръпване в областта на лицето, на ръцете или краката
- Остра или хронична болка, проблеми с пикочния мехур и дебелото черво, сексуални нарушения и зрителни проблеми
- Затруднения в мисленето и концентрацията, депресия.

Наред с това при МС има тенденция към периодично обостряне, което се нарича пристъп.

Avonex може да помогне да се намали броя на пристъпите, които получавате и да се забави настъпването на инвалидизиращите ефекти на МС. Вашият лекар ще Ви даде съвет колко дълго може да ползвате Avonex и кога да спрете прилагането.

Как действа AVONEX

Множествената склероза е свързана с увреждане на нерви (на главния или гръбначния мозък). При МС защитната система на Вашия организъм реагира срещу неговия собствен миелин – „изолационния материал”, който обвива нервните влакна. Увреждането на миелина причинява прекъсване на предаването на съобщения между главния мозък и другите части на тялото. Това именно предизвиква симптомите на МС. Avonex изглежда действа, като пречи на собствената защитна система на Вашия организъм да атакува миелина.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате AVONEX

(Забележка)

Avonex и алергични реакции

Тъй като Avonex е на основата на белтък, съществува малка вероятност за поява на алергична реакция.

Повече относно депресията

Ако имате тежка депресия или мисли за самоубийство, не трябва да използвате Avonex. Ако имате депресия, лекарят може въпреки това да Ви предпише Avonex, но е важно да го/я информирате, ако имате депресия или всякакви подобни проблеми, повлияващи настроението Ви.

Не използвайте AVONEX

- **Ако сте алергични** към интерферон бета, човешки серумен албумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- **Ако имате тежка депресия** или мислите за извършване на самоубийство.

Веднага се консултирайте с Вашия лекар, ако някое от следните обстоятелства се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Avonex, ако имате или в миналото сте имали:

- **Депресия** или проблеми, засягащи Вашето настроение
- **Мисли за извършване на самоубийство.**

Трябва незабавно да съобщавате на Вашия лекар за промени в настроението, мисли за самоубийство, прекомерно чувство на тъга, безпокойство или малоценност.

- **Епилепсия** или други нарушения, свързани с припадъци, неовладени с лекарство
- **Сериозни бъбречни или чернодробни проблеми**
- **Намален брой на белите кръвни клетки или на тромбоцитите**, което може да причини повишен риск от инфекция, кръвене или анемия
- **Проблеми със сърцето**, които могат да причинят симптоми като болка в гърдите (*стенокардия*), по-специално след физическо натоварване, подути глезени, задух (*застойна сърдечна недостатъчност*) или неравномерен пулс (*аритмии*)
- **Дразнене на мястото на инжектиране**, което може да доведе до увреждане на целостта на кожата и подлежащите тъкани (некроза на мястото на инжектиране). Когато сте готови да инжектирате, внимателно следвайте указанията в точка 7 „Как да инжектирате AVONEX PEN” в края на тази листовка, за да се намали рискът от реакции на мястото на инжектиране.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някое от гореописаните състояния или ако някое от тях се влоши, докато използвате Avonex.

По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започване на лечение с Avonex.

Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Кажете на Вашия лекар, ако използвате Avonex:

- **Ако Ви правят изследване на кръвта.** Avonex може да повлияе резултатите.

(Забележка)

Понякога ще Ви се налага да напомняте на други медицински специалисти, че сте на лечение с Avonex. Например, ако Ви предпишат други лекарства или ако Ви правят изследване на кръвта Avonex може да повлияе другите лекарства или резултатите от изследванията.

Педиатрична популация

Avonex не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради ограничените данни от употребата на Avonex при тази популация. Avonex не трябва да се използва при деца под 10-годишна възраст, тъй като все още не е установено дали ще даде резултат при тях и дали е безопасен.

Други лекарства и AVONEX

Информирайте Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, особено такива, които се прилагат за лечение на епилепсия или депресия. Avonex може да повлияе на другите лекарства или те да му окажат влияние. Това включва всякакви лекарства, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху кърмените новородени/кърмачетата. Avonex може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате замаяване, не шофирайте. Avonex кара някои хора да се чувстват замаяни. Ако това се случи и на Вас или ако получите някои нежелани ефекти, които могат да нарушават способностите Ви, не трябва да шофирате и да работите с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Avonex

Това лекарство практически не съдържа натрий. То съдържа по-малко от 23 mg (1 mmol) натрий във всяка седмична доза.

3. Как да използвате AVONEX PEN

(Забележка)

Повече подробности относно начина на инжектиране с Avonex Pen има на гърба на тази листовка.

Препоръчителната седмична доза

Една инжекция с Avonex Pen веднъж седмично.

Стремете се да използвате Avonex по едно и също време в един и същи ден всяка седмица.

Как да се инжектирате сами

Можете да си инжектирате Avonex сами с Avonex Pen, без помощта на Вашия лекар, ако той/тя Ви е обучил да правите това. Инструкциите относно начина на самоинжектиране са дадени в края на тази листовка (вижте точка 7: *Как да инжектирате с Avonex Pen*).

Ако имате проблеми при работа с Avonex Pen, попитайте Вашия лекар, който вероятно ще може да Ви помогне.

Колко дълго да използвате AVONEX

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да продължите да използвате Avonex. Важно е да продължавате да използвате Avonex редовно. Не правете промени, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако сте инжектирали повече от необходимата доза AVONEX

Трябва да инжектирате, като използвате само един Avonex Pen, веднъж седмично. Ако сте използвали повече от един Avonex Pen за период от три дни, **незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт за съвет.**

Ако сте пропуснали да инжектирате AVONEX

Ако сте пропуснали обичайната си седмична доза, инжектирайте една доза веднага щом можете. След това трябва да изчакате да измине една седмица, преди отново да използвате Avonex Rep. Продължете да инжектирате на този "нов ден" всяка седмица. Ако си имате предпочитан ден за инжектиране на Avonex, говорете с Вашия лекар как да нагласите дозата така, че да се върнете отново към предпочитания си ден. Не прилагайте две инжекции, за да компенсирате пропусната инжекция.

4. Възможни нежелани реакции

(Забележка)

Въпреки, че списъкът на възможните нежелани реакции може да Ви изглежда обезпокоителен, възможно е при Вас да не настъпи нито една от тях.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции: потърсете медицинска помощ

Сериозни алергични реакции

Ако получите някоя от следните реакции:

- Подуване на лицето, устните или езика
- Затруднено дишане
- Обрив

Веднага повикайте лекар. Не използвайте повече Avonex докато не сте се консултирали с лекар.

Депресия

Ако получите някакви симптоми на депресия:

- Чувство за необичайна тъга, безпокойство или малоценност

Веднага повикайте лекар.

Проблеми с черния дроб

Ако получите някои от следните симптоми:

- Пожълтяване на кожата или на бялото на очите (*жълтеница*)
- Сърбеж по цялото тяло
- Гадене и повръщане
- Лесно образуване на синини по кожата

Веднага повикайте лекар, тъй като те може да са признаци на възможно чернодробно увреждане.

Нежелани ефекти, наблюдавани при клинични изпитвания

(Забележка)

Нежелани ефекти, наблюдавани при клинични изпитвания

Това са нежеланите реакции, които хората съобщават по време на изпитване на Avonex.

Посочените числа са на базата на това колко хора са заявили, че са ги получили. Това дава представа колко е вероятността и Вие да получите подобни нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Грипоподобни симптоми – главоболие, мускулни болки, втрисане или висока температура: вижте *Грипоподобни симптоми*
- Главоболие.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Загуба на апетит
- Чувство на слабост и умора
- Проблеми със съня
- Депресия
- Гореци вълни
- Хрема
- Диария (*разстройство*)
- Гадене и повръщане
- Изтръпване и мравучкане по кожата
- Обрив, синини по кожата
- Повишено потене, нощно изпотяване
- Болки в мускулите, ставите, ръцете, краката или шията
- Мускулни крампи, скованост на ставите и мускулите
- Болка, синина и зачервяване на мястото на инжектиране
- Промяна на резултатите от изследване на кръв. Симптомите, които може да забележите, са умора, повтаряща се инфекция, необясними синини или кървене.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Косопад
- Промени в менструалния цикъл
- Чувство на парене на мястото на инжектиране.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- Затруднено дишане
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на ръбци, които може да понижат бъбречната Ви функция

Ако у Вас се появят някои или всички от следните симптоми:

- Пенеста урина
- Умора
- Отоци, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.

Информирайте Вашия лекар, тъй като те може да са признаци на възможно бъбречно увреждане.

- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кървене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.

Ако някои от тези реакции Ви притесняват, говорете с Вашия лекар.

Други нежелани реакции

(Забележка)

Тези реакции са наблюдавани при лица, които си прилагат Avonex, но не знаем каква е вероятността те да се появят.

Ако се чувствате замаяни, не шофирайте.

- Понижена или повишена функция на щитовидната жлеза
- Нервност или тревожност, емоционална нестабилност, ирационални мисли или халюцинации (виждане или чуване на неща, които реално не съществуват), обърканост или самоубийство
- Изтръпване, замайване, гърчове или припадъци и мигрена
- Усещане на ударите на сърцето (*палпитации*), неритмична или ускорена сърдечна дейност, или проблеми със сърцето, които се проявяват със следните симптоми: намалена способност за физическо натоварване, невъзможност да лежите хоризонтално в леглото, задух и подуване на глезените
- Чернодробни проблеми, като описаните по-горе
- Копривна треска или мехурчест обрив, сърбеж, утежняване на псориазис, ако страдате от него
- Подуване или кървене на мястото на инжектиране, увреждане на тъкани (некроза) или болка в гърдите след инжекцията
- наддаване или загуба на тегло
- Промени в резултатите от изследвания, включително промени в чернодробните функционални показатели
- Белодробна артериална хипертония: Заболяване, характеризиращо се с тежко стеснение на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана на моменти по време на лечението, включително няколко години след началото на лечението с продукти, съдържащи интерферон бета.

Ако някои от тези реакции Ви притесняват, говорете с Вашия лекар.

Реакции от инжекцията

- **Прималяване:** Първата инжекция Avonex ще Ви бъде поставена от Вашия лекар. От нея може да Ви прималее. Може дори наистина да припаднете. Почти няма вероятност обаче това да се повтори.
- **Непосредствено след инжекцията може да почувствате напрежение в мускулите или силно изразена мускулна слабост** – сякаш имате пристъп. Това се случва рядко. Става само по време на инжектиране и ефектът бързо отзвучава. Може обаче да се случи по всяко време след началото на лечението с Avonex.
- **Ако забележите някакво възпаление или проблеми с кожата** след поставяне на инжекцията, кажете на Вашия лекар.

Грипоподобни симптоми

(Забележка)

Три прости начина, които ще Ви помогнат да намалите въздействието на грипоподобните симптоми:

1. **Използвайте Вашия Avonex Pen непосредствено преди времето за сън.** Това може да Ви помогне да проспите реакциите.
2. **Вземете парацетамол или ибупрофен половин час преди инжектирането с Avonex Pen** и продължете да го вземате в продължение на един ден. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт относно подходяща доза.
3. **Ако имате висока температура, пийте големи количества вода,** за да се поддържа хидратацията на организма.

Някои хора забелязват, че след като са използвали Avonex Pen, се чувстват сякаш са болни от грип. Признаците са:

- Главоболие
- Мускулни болки
- Втрисане или висока температура.

Тези симптоми в действителност не са грип

От Вас не може да се зарази никой. Симптомите са по-чести в началото на лечението с Avonex. С продължаване на инжекционното лечение, грипоподобните симптоми постепенно намаляват.

Деца (на възраст 10 и повече години) и юноши

В клиничните изпитвания някои нежелани реакции се съобщават по-често при деца и юноши, отколкото при възрастни, например мускулна болка, болки в крайник, умора и ставна болка.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт трябва да запише в личното Ви медицинско досие името и партидния номер на продукта, който Ви е даден. Може също така, при желание от Ваша страна, да си запишете тези подробности, в случай че Ви попитат за тази информация в бъдеще.

5. Как да съхранявате AVONEX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета.

Avonex Pen съдържа предварително напълнена спринцовка с Avonex. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (между 2°C и 8°C). Да не се замразява.

Avonex Pen може да се съхранява и на стайна температура (между 15°C и 30°C) за период до една седмица.

Не използвайте Avonex Pen, ако забележите, че:

- Писалката е повредена.
- Разтворът е оцветен или виждате в него плаващи частици.
- Защитената срещу отваряне капачка е повредена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AVONEX PEN

Активното вещество е: интерферон бета-1а 30 микрограма в 0,5 ml

Другите съставки са: натриев ацетат, ледена оцетна киселина, аргининов хидрохлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда AVONEX PEN и какво съдържа опаковката

Всяка отделна опаковка съдържа един Avonex Pen, една игла и един предпазител на писалката. Avonex Pen съдържа предварително напълнена спринцовка с Avonex и трябва да се използва само след съответно обучение. Писалките Avonex се доставят в опаковки по четири или дванадесет броя за инжектиране в течение на един или три месеца.

Притежател на разрешението за употреба и производител**Притежателят на разрешението за употреба е:**

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

Avonex се произвежда от:

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

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

Може да получите тази листовка отпечатана в по-едър шрифт, като се обадите на местния представител.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

7. Как да инжектирате с AVONEX PEN

Avonex Pen (за еднократна употреба)

Съдържание на опаковката: Avonex Pen, игла и предпазител на Avonex Pen.



Avonex Pen – готов за инжектиране



Avonex Pen – след инжектиране (готов за изхвърляне)



Трябва да сте предварително обучени как да използвате Вашия Avonex Pen.

Следните бележки са предназначени само да Ви припомнят. Ако не сте сигурни за нещо или имате проблем, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Къде да поставите инжекцията

Всяка седмица използвайте различно място за поставяне на инжекцията.

Най-подходящата област е външната горна част на бедрения мускул.

Редувайте лявото и дясното бедро.

Всяка седмица си отбелязвайте къде сте поставили инжекцията.



- **Avonex се инжектира в мускул**, като най-подходящата област е **горната външна част на бедрения мускул**, както е показано на фигурата по-горе. Инжектиране в седалището не се препоръчва.
- **Използвайте различно място на инжектиране всяка седмица.** Това означава по-малък риск от дразнене на кожата и мускулите Ви.
- **Не използвайте** област на кожата, в която има синини, възпаление или инфекция, или ако има открита рана.

А. Подготовка

1. Извадете един Avonex Pen от хладилника.

Проверете дали опаковката съдържа един Avonex Pen, една игла и един предпазител на писалката.

Не разклащайте Avonex Pen.

Проверете срока на годност върху етикета на Avonex Pen.

Да не се използва, ако срокът на годност е изтекъл.

2. Оставете Avonex Pen да се затопли

Оставете го на стайна температура за половин час. Така инжекцията ще създаде по-малко неудобства, отколкото ако я използвате веднага след изваждането ѝ от хладилника.

Съвет: Не ползвайте външни източници на топлина, например гореща вода, за да затоплите Avonex Pen.

3. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода и ги подсушете.

4. Пригответе тампони с етанол и, ако са Ви нужни, лепенки (не са предоставени).

5. Намерете чиста, твърда повърхност, за да поставите нещата, които Ви трябват за инжекцията.

Б. Подготовка на Avonex Pen



1 Отстранете защитената срещу отваряне капачка

Уверете се, че капачката е непокътната и не е била отваряна. Ако изглежда, че е била отваряна, не използвайте този Avonex Pen.

- Задръжте Avonex Pen така, че капачката да сочи нагоре.
- **Огънете капачката под прав ъгъл, докато се отчупи.**
- **Не докосвайте показващото се стъклено връхче.**

Съвет: Оставете писалката върху масата, преди да започнете стъпка 2.



2 Поставете иглата

- Avonex Pen е проектиран да работи само с предоставената игла.
- **Отлепете фолиото** от основата на предпазителя на иглата.
- Прикрепете иглата с натискане върху стъкленикото връхче на писалката. Дръжте писалката изправена.
- **Не отстранявайте предпазителя на иглата.**
- Внимателно завъртете иглата по посока на часовниковата стрелка, докато се прикрепи здраво, в противен случай иглата може да изпуска течност. Възможно е да не получите пълната доза, ако иглата изпуска.

Съвет: Предпазителят на иглата ще се свали автоматично по време на стъпка 3, по-долу.



3 Изтеглете предпазителя на инжектора.

- Дръжте тялото на писалката здраво с едната си ръка. Насочете предпазителя на иглата встрани от себе си и всеки друг.
- Използвайте другата си ръка и с едно бързо движение **издърпайте предпазителя на инжектора (набраздената област) върху иглата**, докато иглата бъде напълно покрита.
- **Пластмасовият предпазител на иглата ще "отскочи".**

Съвет: **Не натискайте** синия бутон за активиране по същото време.



4 Проверете дали предпазителят на инжектора е изтеглен правилно.

- Проверете дали предпазителят на инжектора е напълно изтеглен. До овалното прозорче за показване ще се вижда малка правоъгълна област. Това е безопасната ключалка.



5 Проверете течността

- Погледнете през овалното прозорче за показване. Течността трябва да бъде бистра и безцветна. Ако разтворът е мътен, оцветен или съдържа някакви плуващи частици, **не използвайте тази писалка**. Нормално е да има въздушно(и) мехурче(та).

В. Използване на Avonex Pen



Безопасната
ключалка
е видима

Безопасната
ключалка
е освободена

1 Почистете мястото на инжектиране

Използвайте тампон с етанол, за да почистите кожата на мястото на инжектиране, което сте избрали. Оставете кожата да се изсъхне.

Съвет: Най-подходящата област е горната външна част на бедрото.

2 Поставете Avonex Pen върху кожата.

- Дръжте корпуса на писалката под прав ъгъл спрямо мястото на инжектиране с едната си ръка. Уверете се, че прозорчетата на писалката се виждат.
- Съвет: Внимавайте да не натиснете синия бутон за активиране твърде рано.
- Натиснете здраво корпуса на писалката надолу в кожата, за да **освободите безопасната заключалка**.
- Проверете дали безопасната заключалка е освободена. Прозорчето на малката правоъгълна област ще изчезне. Avonex Pen е готов за инжектиране.

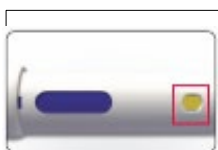
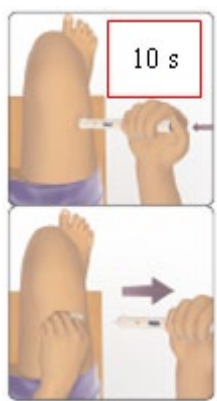
Съвет: Продължавайте да държите писалката здраво върху кожата.

3 Поставете инжекцията

- Натиснете синия бутон за активиране с палеца си, за да **започнете инжектирането**.

Ще чуete "щракване", показващо, че процесът на инжектиране е започнал. **Не вдигайте писалката от кожата си.**

- Продължавайте да държите писалката върху кожата си и бройте бавно в продължение на **цели 10 секунди**.
- След 10 секунди издърпайте писалката нагоре, за да извадите иглата от мястото на инжектиране.
- Притиснете мястото на инжектиране за няколко секунди. Ако на мястото има кръв, избършете я.



4 Потвърдете поставянето на инжекцията

- Проверете кръглото прозорче за показване. Прозорчето вече ще бъде **жълто** след инжектирането на пълната доза.
- Не използвайте Avonex Pen повторно. Той е предназначен само за **еднократна употреба**.



5 Изхвърляне

- Поставете предпазителя на писалката върху равна твърда повърхност.

Съвет: **Не дръжте капачката на писалката.** Възможно е да получите нараняване от иглата.

- Поставете иглата направо в капачката на писалката.
- Натиснете **здраво**, докато чуете "щракване", с което иглата се затваря. Може да се наложи да използвате двете си ръце. След затварянето на писалката няма риск от нараняване.
- Изхвърлете отпадъците по съответния начин.

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт трябва да Ви инструктират как да изхвърлите Вашия използван Avonex Pen, например в контейнер за остри предмети. Винаги спазвайте местните изисквания.