

AVONEX (interferon beta-1a) 30 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań.

Skład: Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jednorazowego użytku zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a w roztworze o objętości 0,5 ml. Stężenie wynosi 30 mikrogramów na 0,5 ml. 30 mikrogramów produktu AVONEX zawiera 6 milionów j.m. (jednostek międzynarodowych) aktywności przeciwwirusowej według Międzynarodowego Standardu dla Interferonu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Nie jest znana aktywność według innych standardów.

Postać farmaceutyczna: Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Klarowny i bezbarwny roztwór.

Wskazania do stosowania: Produkt AVONEX jest wskazany w leczeniu: 1) pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów, 2) pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego (patrz punkt: Właściwości farmakodynamiczne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)). Produkt AVONEX należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR.

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby. Dawkowanie: Dorośli: W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego (SR) zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu (patrz punkt: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania w ChPL). Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień. *Dostosowywanie dawki:* Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych (patrz punkt: Działania niepożądane), leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się zestaw ampułko-strzykawkę, leczenie zaczynamy od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem AVONEX od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 mikrogramów, podawaną raz w tygodniu. Po osiągnięciu pełnej dawki, pacjenci mogą zacząć stosować wstrzykiwacz AVONEX PEN. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze stosowaniem produktu AVONEX. Te objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AVONEX w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach: Działania niepożądane i Właściwości farmakodynamiczne w ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych. Osoby w podeszłym wieku: Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymagania w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych. Sposób podawania: Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po dwóch latach leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SR. AVONEX PEN jest to wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, przeznaczony do jednorazowego użytku, który należy stosować jedynie po odpowiednim przeszkoleniu. Zalecanym miejscem do wykonania domięśniowego wstrzyknięcia za pomocą wstrzykiwacza AVONEX PEN jest górna, zewnętrzna część mięśni uda. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać co tydzień. Podając produkt AVONEX za pomocą wstrzykiwacza AVONEX PEN, należy postępować zgodnie z instrukcją podaną w ulotce dołączonej do opakowania. **Przeciwwskazania:** - Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którąkolwiek substancję pomocniczą. - Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi (patrz punkty: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Działania niepożądane).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt AVONEX należy podawać z dużą ostrożnością pacjentom z występującymi w przeszłości lub obecnie istniejącymi zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością w populacji ze

Na podstawie ChPL z 09/2019 (EMA/H/C/00102/II/0182/G - Pregnancy update)

stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem AVONEX. Produkt AVONEX należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z napadami drgawkowymi w przeszłości, pacjentom, którym podaje się leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza jeśli padaczka nie jest właściwie kontrolowana przez stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć przeprowadzanie częstych kontroli lekarskich, podając produkt AVONEX pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku. Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA): podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne) występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA konieczne jest bezwzględne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu AVONEX. Zespół nerczycowy: podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóścińcowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem AVONEX. Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności innych produktów leczniczych uszkadzających wątrobę. Nie określono addytywnego działania podczas jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych lub innych czynników hepatotoksycznych (np. alkoholu). Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę. Pacjentów z chorobami serca, takimi jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość pogorszenia się ich stanu klinicznego podczas leczenia produktem AVONEX. Objawy grypopodobne związane z leczeniem produktem AVONEX mogą pogorszyć stan zdrowia pacjentów z chorobami serca. Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych. Podczas leczenia produktem AVONEX oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze SR, zalecane jest również wykonanie pełnego obrazu białokrwinkowego krwi obwodowej, liczby płytek i badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać wzmożonej kontroli pełnej krwi obwodowej z różnicowym rozpoznaniem płytek krwi. U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi AVONEX. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają *in vitro* aktywność interferonu beta-1a. Przeciwciała neutralizujące są związane ze zmniejszeniem *in vivo* biologicznego działania produktu AVONEX i mogą być związane z obniżeniem skuteczności klinicznej. Ocenia się, że częstość wytwarzania przeciwciał neutralizujących osiąga stały poziom po 12 miesiącach leczenia. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem AVONEX do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące. Stosowanie różnych metod oznaczania w surowicy przeciwciał neutralizujących interferony ogranicza możliwość porównania antygenowości różnych produktów.

Działania niepożądane: Najczęstszym występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu AVONEX są objawy grypopodobne. Najczęściej opisywane objawy grypopodobne to: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Dostosowywanie dawki produktu AVONEX na początku leczenia, pozwala zmniejszyć nasilenie i częstość występowania objawów grypopodobnych. Objawy grypopodobne są szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się podczas kontynuowania terapii. Po wstrzyknięciu leku mogą wystąpić przejściowe objawy neurologiczne

przypominające objawy nasilenia stwardnienia rozsianego (SR). W każdym momencie leczenia może wystąpić przejściowe wzmoczenie napięcia mięśniowego i (lub) ciężkie osłabienie mięśniowe uniemożliwiające wykonywanie ruchów dowolnych. Objawy te występują w ograniczonym czasie trwania w zależności od kolejnych wstrzyknięć i mogą powtarzać się po kolejnych wstrzyknięciach. W niektórych przypadkach objawy te są związane z występowaniem objawów grypopodobnych. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona w pacjentolatach według następujących kategorii: Bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentolat); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentolat); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ pacjentolat); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentolat); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$ pacjentolat); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Pacjentoczas jest sumą indywidualnych jednostek czasu, w których pacjent uczestniczący w badaniu był poddany działaniu produktu AVONEX przed wystąpieniem działania niepożądanego. Na przykład 100 osobolat można obserwować u 100 pacjentów leczonych przez okres jednego roku lub u 200 pacjentów leczonych przez okres pół roku. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań (badania kliniczne i badania obserwacyjne z okresem obserwacji od dwóch do sześciu lat) i inne działania niepożądane o nieznanym częstości zgłoszone w spontanicznych raportach z rynku: bardzo często - ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się; często - zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, wymioty, biegunka, nudności, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo szkieletowa, brak łąknienia, nagłe zaczerwienienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność; niezbyt często - zmniejszenie liczby płytek krwi, tysienie, uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy; rzadko - mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS) (Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta, patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), duszność, zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych; częstość nieznana - zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia, pancytopenia, trombocytopenia, objawy neurologiczne, omdlenie, wzmoczone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena, tętnicze nadciśnienie płucne (dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne.*), obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczyca, układowy toczeń rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, ropień w miejscu wstrzyknięcia, rozszerzenie naczyń, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem), niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna. *Tętnicze nadciśnienie płucne* W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach trwania leczenia interferonem beta, w tym kilka lat po jego rozpoczęciu. *Dzieci i młodzież:* Ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u nastolatków w wieku od 12 do 16 lat, przyjmujących produkt AVONEX w dawce 30 mikrogramów domięśniowo raz w tygodniu jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych.

Podmiot odpowiedzialny: Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/97/033/005-6.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 09/2019.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Odpłatność dla pacjenta: produkt bezpłatny, refundowany w ramach programu lekowego B.29: „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Urzędowa cena zbytu - brutto 2928,68 PLN. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.100).

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: Biogen Poland sp. z o.o. tel.: + 48 22 116 86 94

Informacja medyczna: Biogen Poland Sp. z o. o., ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa, tel.: 48 22 351 51 00, e-mail: informacja.medyczna@biogen.com

Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: safetypl@biogen.com, tel. 22 351 51 31.

Na podstawie ChPL z 09/2019 (EMA/H/C/00102/II/0182/G - Pregnancy update)

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.