

Nazwa produktu leczniczego: Avonex 30 mikrogramów/0,5 ml (interferon beta-1a) roztwór do wstrzykiwań. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a. 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. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań. **Wskazania do stosowania:** Produkt Avonex jest wskazany w leczeniu: 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. 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. 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 6.6 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 część 4.8 ChPL), leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się ampułkostrzykawkę, 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. Zestaw do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP jest przeznaczony do użycia wyłącznie z ampułkostrzykawką. Za pomocą tego zestawu dawkę można zwiększać o ¼ lub ½ pełnej dawki. Każdy zestaw AVOSTARTCLIP może być użyty jeden raz, a następnie powinien zostać zutyliczowany wraz z pozostałym w strzykawce produktem Avonex. 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 Avonex w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 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 wymaganie w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych. **Sposób podawania** Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień (patrz punkt 5.3 ChPL). Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia 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. **Przeciwwskazania:**

Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL). **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 zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze (patrz punkt 4.3 ChPL). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością w populacji ze 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 (patrz także punkty 4.3 i 4.8 ChPL). 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 (patrz punkty 4.5 i 4.8 ChPL). 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 bezzwłoczne 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 włosniczki (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe 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 (patrz punkt 4.8 ChPL). 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. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki martwicy w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, należy zalecić pacjentom stosowanie aseptycznej techniki wstrzykiwania i zmianę miejsca wstrzyknięcia dla każdej kolejnej dawki. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza, gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta o konieczności skontaktowania się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek uszkodzenie skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. Decyzja o przerwaniu leczenia po wystąpieniu pojedynczego przypadku martwicy w miejscu wstrzyknięcia zależy od rozległości martwicy. W przypadku pacjentów, którzy kontynuują leczenie produktem AVONEX po wystąpieniu martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy unikać podawania produktu AVONEX w miejscu objętym martwicą, aż do całkowitego wygojenia. W razie pojawienia się wielu zmian, należy zmienić miejsce wstrzyknięcia lub przerwać leczenie do czasu zagojenia. **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*: zaburzenia układu nerwowego: ból głowy****; zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania: objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się. *Często*: badania diagnostyczne: zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi; zaburzenia układu nerwowego: spastyczność mięśni, niedoczulica; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: wyciek wodnisty z nosa; zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, biegunka, nudności****; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni****, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo szkieletowa; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: brak łąknienia; zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się; zaburzenia psychiczne: depresja*, bezsenność. *Niezbyt często*: badania diagnostyczne: zmniejszenie liczby płytek krwi; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia; zaburzenia układu rozrodczego i piersi: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy. *Rzadko*: zaburzenia krwi i układu chłonnego: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność; zaburzenia nerek i dróg moczowych: zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych*. *Nieznana*: badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby; zaburzenia serca: kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca*, kołatanie serca, arytmia, tachykardia; zaburzenia krwi i układu chłonnego: pancytopenia, trombocytopenia; zaburzenia układu nerwowego: objawy neurologiczne, omdlenie****, wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: tętnicze nadciśnienie płucne**; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: układowy toczeń rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów; zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy; zakażenia i zarażenia pasożytnicze: ropień w miejscu wstrzyknięcia***; zaburzenia naczyniowe: rozszerzenie naczyń; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 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; zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem); zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby; zaburzenia psychiczne: próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna. *Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta, patrz punkt 4.4 ChPL. **Dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne*. ***Zgłoszono występowanie odczynów w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zapalenie oraz bardzo rzadko ropień lub zapalenie tkanki łącznej, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej. ****Częstość występowania działań niepożądanych jest większa na początku leczenia. *****Po wstrzyknięciu produktu Avonex może wystąpić omdlenie, zazwyczaj jest to pojedynczy przypadek, który występuje na początku leczenia i nie powtarza się podczas następnym wstrzyknięć. *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. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004. **Podmiot odpowiedzialny:** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Holandia. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 09/2022. **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 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.132). **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Biogen Poland sp. z o.o. tel.: + 48 22 351 51 00. **Informacja medyczna:** Biogen Poland Sp. z o. o., ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa, tel.: + 48 22 116 86 94, e-mail: informacja.medyczna@biogen.com. **Zgłaszanie działań niepożądanych:** e-mail: safetypl@biogen.com, tel. + 48 22 351 51 31. **Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego** dostępną na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.