

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVONEX 30 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 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 (patrz punkt 5.1)

Produkt AVONEX należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR.

4.2 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). 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), leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się zestaw BIOSET lub 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. 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 punkcie 4.8, 5.1, 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

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6)
- Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością u chorych 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).

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).

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 nerczykowy: podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczykowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóscinkowych (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 nerczykowego 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). 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji u ludzi.

Nie badano systematycznie interakcji produktu AVONEX z kortykosteroidami ani adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wykazują, że u pacjentów ze SR w czasie nawrotów można stosować AVONEX i kortykosteroidy lub ACTH.

Wykazano, że u ludzi i zwierząt interferony zmniejszają aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P-450. W badaniach na małpach oceniano wpływ podawania dużych dawek produktu AVONEX na metabolizm zależny od cytochromu P-450. Nie zaobserwowano żadnych zaburzeń metabolizmu wątroby. Należy zachować ostrożność, podając AVONEX w skojarzeniu z lekami o wąskim współczynniku terapeutycznym oraz klirensie, który w dużym stopniu zależy od wątrobowego cytochromu P-450, np. z niektórymi grupami leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwdepresyjnych.

4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

Ciąża

Informacje na temat stosowania produktu AVONEX u kobiet w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia poronienia samoistnego. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia produktem AVONEX, powinna być poinformowana o możliwych zagrożeniach i należy również rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 5.3). U pacjentek z częstymi rzutami choroby, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu po przerwaniu leczenia produktem AVONEX z powodu ciąży, względem ewentualnego zwiększonego ryzyka wystąpienia samoistnego poronienia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt AVONEX przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy odstawić produkt AVONEX.

Płodność

Badania płodności oraz badania rozwoju przeprowadzono u małp z gatunku *Rhesus* z zastosowaniem podobnych postaci interferonu beta-1a. Po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zwierząt zaobserwowano brak jajczkowania oraz poronienia (patrz punkt 5.3).

Brak jest danych na temat wpływu interferonu beta-1a na płodność u osobników męskich.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu AVONEX na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą w niewielkim stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.8 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 wzmożenie 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.

W tabeli poniżej przedstawiono 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.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<p>Badania diagnostyczne</p> <p><i>często</i></p> <p><i>niezbyt często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi</p> <p>zmniejszenie liczby płytek krwi</p> <p>zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby</p>
<p>Zaburzenia serca</p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, arytmia, tachykardia</p>
<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <p><i>nieznana</i></p> <p><i>rzadko</i></p>	<p>pancytopenia, trombocytopenia</p> <p>mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*</p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p><i>bardzo często</i></p> <p><i>często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>ból głowy²</p> <p>spastyczność mięśni, niedoczulica</p> <p>objawy neurologiczne, omdlenie³, wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena</p>
<p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</p> <p><i>często</i></p> <p><i>rzadko</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>wyciek wodnisty z nosa</p> <p>duszność</p> <p>tętnicze nadciśnienie płucne[†]</p>
<p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p><i>często</i></p>	<p>wymioty, biegunka, nudności²</p>

<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p> <p><i>często</i></p> <p><i>niezbyt często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia</p> <p>łysienie</p> <p>obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy</p>
<p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</p> <p><i>często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni², bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa</p> <p>układowy toczeń rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów</p>
<p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p> <p><i>rzadko</i></p>	<p>zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4)</p>
<p>Zaburzenia endokrynologiczne</p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy</p>
<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p><i>często</i></p>	<p>brak łaknienia</p>
<p>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>ropień w miejscu wstrzyknięcia¹</p>
<p>Zaburzenia naczyniowe</p> <p><i>często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>nagłe zaczerwienienie</p> <p>rozszerzenie naczyń</p>

<p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p><i>bardzo często</i></p> <p><i>często</i></p> <p><i>niezbyt często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>objawy grypopodobne, gorączka², dreszcze², pocenie się²</p> <p>ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie², ból, zmęczenie², złe samopoczucie, nocne pocenie się</p> <p>uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia</p> <p>odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia¹, martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej</p>
<p>Zaburzenia układu immunologicznego</p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby</p>
<p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</p> <p><i>niezbyt często</i></p>	<p>krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy</p>
<p>Zaburzenia psychiczne</p> <p><i>często</i></p> <p><i>nieznana</i></p>	<p>depresja (patrz punkt 4.4), bezsenność</p> <p>próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna</p>

* Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

† Dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne*.

¹Zgłoszono występowanie odczynów w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zapalenie oraz bardzo rzadko ropień lub zapalenie tkanki łącznej, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej.

²Częstość występowania działań niepożądanych jest większa na początku leczenia.

³Po wstrzyknięciu produktu AVONEX może wystąpić omdlenie, zazwyczaj jest to pojedynczy przypadek, który występuje na początku leczenia i nie powtarza się podczas następnych 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnego przypadku przedawkowania. Jednakże w przypadku przedawkowania chorych należy hospitalizować w celu obserwacji oraz zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Interferony, kod ATC: L03 AB07.

Interferony to grupa białek występujących w naturze, wytwarzana przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami, które pośredniczą w aktywności przeciwwirusowej, przeciwproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Rozróżnia się trzy główne rodzaje interferonów: alfa, beta i gamma. Interferony alfa i beta należą do interferonów Typu I, a interferon gamma do Typu II. Biologiczne działania tych interferonów nakładają się, ale można je wyraźnie zróżnicować. Dodatkowo interferony mogą różnić się pod względem miejsca syntezy w komórce.

Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Naturalny interferon beta oraz produkt AVONEX (interferon beta-1a) są glikozylowane i mają pojedynczą cząsteczkę sprzężoną z azotem, która występuje w postaci złożonej grupy węglowodanowej. Wiadomo, że glikozylacja innych białek wpływa na ich trwałość, aktywność, biodystrybucję oraz okres półtrwania we krwi. Jednakże nie określono w pełni wpływu glikozylacji na efekt terapeutyczny interferonu beta.

Mechanizm działania

Produkt AVONEX wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β_2 -mikroglobulina i neopteryna. Zmierzone stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem AVONEX. Po

domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu AVONEX, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia.

Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu AVONEX w SR odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR nie została do końca ustalona.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność liofilizowanego produktu AVONEX w leczeniu SR wykazano w kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym z udziałem 301 pacjentów (AVONEX n=158, placebo n=143) z nawracającym SR charakteryzującym się co najmniej 2 zaostrzeniami w czasie ostatnich 3 lat lub przynajmniej jednym zaostrzeniem w roku poprzedzającym leczenie w przypadku, kiedy czas trwania choroby wynosił mniej niż 3 lata. Pacjenci, u których wartość EDSS wynosiła od 1,0 do 3,5 przed rozpoczęciem leczenia byli włączeni do badania klinicznego. Zgodnie z projektem badania pacjentów obserwowano w różnym czasie. 150 pacjentów leczono produktem AVONEX przez jeden rok, a 85 przez dwa lata. W badaniu tym łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiła postępująca niesprawność (krzywa przeżycia Kaplana-Meiera) pod koniec drugiego roku, wynosił 35% w grupie przyjmującej placebo i 22% w grupie przyjmującej produkt AVONEX. Postępującą niepełnosprawność mierzono jako 1,0 punktowy wzrost w skali Expanded Disability Status Scale (EDSS – Skala Stanu Postępującej Niepełnosprawności) utrzymujący się co najmniej sześć miesięcy. Badanie wykazało również zmniejszenie o jedną trzecią częstości występowania nawrotów choroby w ciągu roku. Ten późniejszy efekt kliniczny obserwowano po upływie ponad jednego roku leczenia.

Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie porównawcze z udziałem 802 pacjentów z nawracającym SR (AVONEX 30 mikrogramów n=402, AVONEX 60 mikrogramów n=400) nie wykazało statystycznie znamiennej różnicy czy tendencji między dawką 30 mikrogramów i 60 mikrogramów produktu AVONEX w zakresie objawów klinicznych i ogólnego obrazu MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).

Działania produktu AVONEX w leczeniu SR zostały również wykazane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem 383 pacjentów (AVONEX n= 193, placebo n=190) z pojedynczym epizodem demielinizacji związanym z co najmniej dwoma zgodnymi ogniskami uszkodzenia układu nerwowego w obrazie MRI. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia drugiego epizodu odnotowano w grupie leczonej produktem AVONEX, co było również widoczne w obrazie MRI. Ryzyko wystąpienia drugiego epizodu oceniono na 50% w ciągu trzech lat i 39% w ciągu dwóch lat w grupie przyjmującej placebo oraz 35% (trzy lata) i 21% (dwa lata) w grupie leczonej produktem AVONEX. W analizie post-hoc u pacjentów, u których przed badaniem znaleziono w badaniu MRI co najmniej jedno uszkodzenie ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu Gd oraz dziewięć uszkodzeń T2 zależnych, ryzyko wystąpienia drugiego epizodu w ciągu dwóch lat wynosiło 56% w grupie placebo i 21% w grupie leczonej produktem AVONEX. Jednakże nie jest znany wpływ wczesnego leczenia produktem AVONEX nawet w podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, ponieważ badanie zaplanowano tak, by określić czas wystąpienia drugiego epizodu, a nie przewlekły rozwój choroby. Ponadto aktualnie nie istnieje ustalona definicja pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje co najmniej dziewięć hiperintensywnych uszkodzeń T2 zależnych w początkowym badaniu MRI i co najmniej jedno nowe uszkodzenie T2 zależne lub jedno nowe uszkodzenie wzmocnione Gd w kolejnym badaniu MRI wykonanym co najmniej trzy miesiące po badaniu początkowym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa/skuteczności produktu AVONEX w dawce 15 mikrogramów, stosowanego domięśniowo raz w tygodniu (n = 8) w porównaniu do braku leczenia (n = 8), wykazały podczas czteroletniej obserwacji efekty zgodne z obserwowanymi u dorosłych, chociaż wyniki w skali EDSS w grupie leczonej rosły w trakcie czterech lat obserwacji, co wskazuje

na postęp choroby. Nie są dostępne wyniki bezpośrednich badań porównawczych z dawką zalecaną obecnie u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu AVONEX zbadano pośrednio za pomocą oznaczenia działania przeciwwirusowego interferonu. Metoda ta jest ograniczona, ponieważ jest ona czuła dla interferonu, ale nie jest specyficzna dla interferonu beta. Alternatywne metody oznaczania nie są dostatecznie czułe.

Po podaniu domięśniowym produktu AVONEX najsilniejsze działanie przeciwwirusowe w surowicy obserwuje się między 5. i 15. godziną po podaniu dawki, a okres półtrwania wynosi około 10 godzin. Przy odpowiednim dostosowaniu szybkości absorpcji z miejsca wstrzyknięcia obliczona biodostępność wynosi około 40%. Nie można zastąpić podania domięśniowego podaniem podskórnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze: Brak dostępnych danych dotyczących rakotwórczego działania interferonu beta-1a u ludzi lub zwierząt.

Toksyczność przewlekła: Przeprowadzono 26-tygodniowe badanie toksyczności na małpach z gatunku *Rhesus*, podczas którego podawano wielokrotne dawki leku domięśniowo raz w tygodniu równocześnie z innym czynnikiem immunologicznie modulującym, anty-CD40 monoklonalnym przeciwciałem. Nie zaobserwowano odpowiedzi immunologicznej w stosunku do interferonu beta-1a ani objawów toksyczności.

Miejscowa tolerancja: Nie oceniano podrażnień po wielokrotnym domięśniowym wstrzykiwaniu leku zwierzętom w tym samym miejscu.

Mutagenność: Przeprowadzono ograniczone, ale istotne testy na mutagenność. Wyniki testów były ujemne.

Zaburzenie płodności: Badania płodności oraz badania rozwoju przeprowadzono na małpach z gatunku *Rhesus* z odpowiednią postacią interferonu beta-1a. Po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zwierząt zaobserwowano brak jajczkowania oraz poronienia. Podobny, zależny od wielkości dawki, wpływ na płodność stwierdzono podczas podawania innych postaci interferonu alfa i beta. Nie stwierdzono żadnego działania teratogennego ani wpływu na rozwój płodu, jednakże dostępne informacje na temat działania interferonu beta-1a w okresie okołoporodowym i poporodowym są ograniczone.

Brak danych na temat wpływu interferonu beta-1a na płodność mężczyzn

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Octan sodu trójwodny
Kwas octowy lodowaty
Argininy chlorowodorek
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

NIE ZAMRAŻAĆ.

Wstrzykiwacz AVONEX PEN zawiera produkt AVONEX w ampułko-strzykawce i należy go przechowywać w lodówce.

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, wstrzykiwacz AVONEX PEN można przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 30°C) nie dłużej niż przez siedem dni.

Wstrzykiwacz AVONEX PEN należy przechowywać w wewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem (patrz pkt. 6.5).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka zawierająca produkt AVONEX znajduje się w sprężynowym wstrzykiwaczu AVONEX PEN przeznaczonym do jednorazowego użytku. Strzykawka znajdująca się wewnątrz wstrzykiwacza to szklana ampułko-strzykawka (Typ I) o pojemności 1 ml, która wyposażona jest w nasadkę zabezpieczającą oraz korek tłoka (bromobutyl); strzykawka ta zawiera 0,5 ml roztworu.

Wielkości opakowań: Każdy wstrzykiwacz AVONEX PEN do jednorazowego użytku umieszczony jest w oddzielnym opakowaniu, zawierającym jedną igłę do wstrzykiwań i osłonę wstrzykiwacza. Wstrzykiwacz AVONEX PEN jest dostępny w opakowaniach zawierających cztery lub dwanaście sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku: Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce znajduje się we wstrzykiwaczu AVONEX PEN.

Po wyjęciu z lodówki, wstrzykiwacz AVONEX PEN powinien przez około 30 minut ogrzewać się do temperatury pokojowej (15°C – 30°C).

Nie stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak na przykład gorąca woda, w celu podgrzania roztworu do wstrzykiwań AVONEX 30 mikrogramów.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do jednorazowego użytku zawiera pojedynczą dawkę produktu AVONEX. Roztwór do wstrzykiwań można zobaczyć przez owalne okienko znajdujące się na wstrzykiwaczu AVONEX PEN. Nie należy używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli roztwór zawiera cząstki; nie jest klarowny ani wyraźnie bezbarwny. Opakowanie zawiera igłę do wstrzykiwań. Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2018

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