

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-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.

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt AVONEX jest wskazany u osób dorosłych 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 (i.m.) 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 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 zutylizowany wraz z pozostałym w strzykawce produktem AVONEX.

Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze stosowaniem produktu AVONEX. Te objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia.

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas w pełni bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Dane nie są dostępne.

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 jakiekolwiek wymagania w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.

Sposób podawania

Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień (patrz punkt 5.3).

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.

4.3 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.
- 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

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). 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).

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 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 włosniczkowych (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 (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 białokrwinkowej 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.

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 płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań rejestracyjnych oraz zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu obejmujące dużą liczbę (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu wskazują na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane były gromadzone w okresie, gdy stosowanie interferonu beta w czasie ciąży było przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie było przerywane po stwierdzeniu i/lub potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Wyniki badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia. Na podstawie aktualnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka wystąpienia samoistnego poronienia u kobiet w ciąży narażonych na interferon beta, ale zebrane dotychczas dane nie wskazują na zwiększone zagrożenie.

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć stosowanie produktu Avonex w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne ograniczone informacje na temat przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego w połączeniu z fizjologiczno-chemiczną charakterystyką interferonu beta sugerują, że stężenia interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego będą minimalne. Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią.

Produkt Avonex może być stosowany podczas karmienia piersią.

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 jajeczkowania oraz poronienia (patrz punkt 5.3).

Brak 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 pojazdów 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 wstrzyknień 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 osobołat 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.

Badania diagnostyczne <i>często</i> <i>niezbyt często</i> <i>nieznana</i>	zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi zmniejszenie liczby płytek krwi zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia serca <i>nieznana</i>	kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, arytmia, tachykardia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>nieznana</i> <i>rzadko</i>	pancytopenia, trombocytopenia mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznikowy (HUS)*

Zaburzenia układu nerwowego <i>bardzo często</i> <i>często</i> <i>nieznana</i>	ból głowy ² spastyczność mięśni, niedoczulica objawy neurologiczne, omdlenie ³ , wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>często</i> <i>rzadko</i> <i>nieznana</i>	wyciek wodnisty z nosa duszność tętnicze nadciśnienie płucne ⁺
Zaburzenia żołądka i jelit <i>często</i>	wymioty, biegunka, nudności ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>często</i> <i>niezbyt często</i> <i>nieznana</i>	wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia łysienie obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>często</i> <i>nieznana</i>	kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni ² , bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa układowy toczень rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>rzadko</i>	zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne <i>nieznana</i>	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>często</i>	brak łaknienia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>nieznana</i>	ropień w miejscu wstrzyknięcia ¹
Zaburzenia naczyniowe <i>często</i> <i>nieznana</i>	nagłe zaczerwienienie rozszerzenie naczyń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>bardzo często</i> <i>często</i> <i>niezbyt często</i> <i>nieznana</i>	objawy grypopodobne, gorączka ² , dreszcze ² , pocenie się ² ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie ² , ból, zmęczenie ² , złe samopoczucie, nocne pocenie się uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia ¹ , martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej
Zaburzenia układu immunologicznego <i>nieznana</i>	reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>nieznana</i>	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>niezbyt często</i>	krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy
Zaburzenia psychiczne <i>często</i> <i>nieznana</i>	depresja (patrz punkt 4.4), bezsenność próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna

* 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 dane pochodzące z piśmiennictwa, badań klinicznych i praktyki klinicznej po wprowadzeniu produktu do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do poniżej 18 lat, przyjmujących produkt AVONEX w dawce 30 mikrogramów domięśniowo raz w tygodniu, jest zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z 96-tygodniowego otwartego, randomizowanego badania prowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) w wieku od 10 do poniżej 18 lat (tylko 10% całej populacji badanej stanowiły osoby <13 lat), z zastosowaniem produktu AVONEX jako czynnego komparatora, wskazują, że w grupie leczonej produktem AVONEX (n=72) następujące zdarzenia niepożądane, które w populacji dorosłych są częste, w populacji dzieci i młodzieży zgłaszano jako bardzo częste: ból mięśni, ból kończyn, zmęczenie i ból stawów.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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. Zmierzono 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 istotnej 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.

Produkt AVONEX (30 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań) badano jako czynny komparator w 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do poniżej 18 lat z RRMS (patrz punkt 4.2).

W otwartym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, 150 uczestników losowo przydzielono w stosunku 1:1 do leczenia fumaranem dimetylu, podawanym doustnie w dawce 240 mg dwa razy na dobę albo produktem AVONEX, podawanym w dawce 30 µg raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m.), przez 96 tygodni.

Leczenie fumaranem dimetylu skutkowało wyższym odsetkiem pacjentów bez nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych w 96. tygodniu w porównaniu z produktem AVONEX (odpowiednio 12,8% wobec 2,8%).

W badaniu prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z podwójnym pozorowaniem i grupą kontrolną, 215 uczestników losowo przydzielono do grupy otrzymującej doustnie fingolimod (0,5 mg raz na dobę lub 0,25 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≤40 kg) albo produkt AVONEX 30 µg domięśniowo raz w tygodniu przez okres do 24 miesięcy.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, skorygowany roczny wskaźnik nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR) w 96. tygodniu, był znacząco niższy u pacjentów leczonych fingolimodem (0,122) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali produkt AVONEX (0,675), co przekłada się na 81,9% względne zmniejszenie wskaźnika ARR (p <0,001).

Ogólnie profil bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących produkt AVONEX w dwóch badaniach klinicznych był jakościowo zgodny z profilem uprzednio obserwowanym u dorosłych pacjentów.

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%. Obliczona biodostępność jest większa bez powyższego dostosowania szybkości absorpcji. 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, anti-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.

Produkt AVONEX można przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 30°C) nie dłużej niż przez jeden tydzień.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (szczelnie zamknięta taca plastikowa) w celu ochrony przed światłem (patrz punkt 6.5).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml ampułko-strzykawka ze szkła (Typ I) z zabezpieczającą nasadką i tłokiem (bromobutyl) zawiera 0,5 ml roztworu.

Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawiera cztery lub dwanaście napełnionych strzykawek z 0,5 ml. Każda strzykawka jest umieszczona w szczelnie zamkniętej tacy plastikowej, która zawiera również jedną igłę do wstrzyknięcia domięśniowego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

AVONEX jest dostępny w postaci gotowego roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w ampułko-strzykawce.

Po wyjęciu ampułko-strzykawki z lodówki, produkt AVONEX 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.

Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeśli roztwór do wstrzykiwań zawiera cząstki lub nie jest bezbarwny. Dostarczona jest również igła do wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt nie zawiera środka konserwującego. Każda strzykawka z produktem AVONEX zawiera tylko pojedynczą dawkę. Niezużyta zawartość strzykawki należy wyrzucić.

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

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**

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

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 u osób dorosłych 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 (i.m.) 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 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 w pełni bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Dane nie są dostępne.

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 jakiekolwiek 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

- 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

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). 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 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 włosniczkowych (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 (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 białokrwinkowej 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.

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

Dane z badań rejestracyjnych oraz zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu obejmujące dużą liczbę (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu wskazują na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane były gromadzone w okresie, gdy stosowanie interferonu beta w czasie ciąży było przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie było przerywane po stwierdzeniu i/lub potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Wyniki badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia. Na podstawie aktualnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka wystąpienia samoistnego poronienia u kobiet w ciąży narażonych na interferon beta, ale zebrane dotychczas dane nie wskazują na zwiększone zagrożenie.

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć stosowanie produktu Avonex w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne ograniczone informacje na temat przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego w połączeniu z fizjologiczno-chemiczną charakterystyką interferonu beta sugerują, że stężenia interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego będą minimalne. Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią.

Produkt Avonex może być stosowany podczas karmienia piersią.

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 jajeczkowania 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 wstrzyknień 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 osobołat 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.

Badania diagnostyczne <i>często</i> <i>niezbyt często</i> <i>nieznana</i>	zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi zmniejszenie liczby płytek krwi zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia serca <i>nieznana</i>	kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, arytmia, tachykardia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>nieznana</i> <i>rzadko</i>	pancytopenia, trombocytopenia mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*

Zaburzenia układu nerwowego <i>bardzo często</i> <i>często</i> <i>nieznana</i>	ból głowy ² spastyczność mięśni, niedoczulica objawy neurologiczne, omdlenie ³ , wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>często</i> <i>rzadko</i> <i>nieznana</i>	wyciek wodnisty z nosa duszność tętnicze nadciśnienie płucne [†]
Zaburzenia żołądka i jelit <i>często</i>	wymioty, biegunka, nudności ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>często</i> <i>niezbyt często</i> <i>nieznana</i>	wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia łysienie obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>często</i> <i>nieznana</i>	kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni ² , bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa układowy toczень rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>rzadko</i>	zespół nercycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne <i>nieznana</i>	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>często</i>	brak łaknienia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>nieznana</i>	ropień w miejscu wstrzyknięcia ¹
Zaburzenia naczyniowe <i>często</i> <i>nieznana</i>	nagłe zaczerwienienie rozszerzenie naczyń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>bardzo często</i> <i>często</i> <i>niezbyt często</i> <i>nieznana</i>	objawy grypopodobne, gorączka ² , dreszcze ² , pocenie się ² ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie ² , ból, zmęczenie ² , złe samopoczucie, nocne pocenie się uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia ¹ , martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej
Zaburzenia układu immunologicznego <i>nieznana</i>	reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>nieznana</i>	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>niezbyt często</i>	krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy
Zaburzenia psychiczne <i>często</i> <i>nieznana</i>	depresja (patrz punkt 4.4), bezsenność próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna

* 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 dane pochodzące z piśmiennictwa, badań klinicznych i praktyki klinicznej po wprowadzeniu produktu do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do poniżej 18 lat, przyjmujących produkt AVONEX w dawce 30 mikrogramów domięśniowo raz w tygodniu, jest zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z 96-tygodniowego otwartego, randomizowanego badania prowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) w wieku od 10 do poniżej 18 lat (tylko 10% całej populacji badanej stanowiły osoby <13 lat), z zastosowaniem produktu AVONEX jako czynnego komparatora, wskazują, że w grupie leczonej produktem AVONEX (n=72) następujące zdarzenia niepożądane, które w populacji dorosłych są częste, w populacji dzieci i młodzieży zgłaszano jako bardzo częste: ból mięśni, ból kończyn, zmęczenie i ból stawów.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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. Zmierzono 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.

Produkt AVONEX (30 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań) badano jako czynny komparator w 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do poniżej 18 lat z RRMS (patrz punkt 4.2).

W otwartym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, 150 uczestników losowo przydzielono w stosunku 1:1 do leczenia fumaranem dimetylu, podawanym doustnie w dawce 240 mg dwa razy na dobę albo produktem AVONEX, podawanym w dawce 30 µg raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m.), przez 96 tygodni.

Leczenie fumaranem dimetylu skutkowało wyższym odsetkiem pacjentów bez nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych w 96. tygodniu w porównaniu z produktem AVONEX (odpowiednio 12,8% wobec 2,8%).

W badaniu prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z podwójnym pozorowaniem i grupą kontrolną, 215 uczestników losowo przydzielono do grupy otrzymującej doustnie fingolimod (0,5 mg raz na dobę lub 0,25 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≤40 kg) albo produkt AVONEX 30 µg domięśniowo raz w tygodniu przez okres do 24 miesięcy.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, skorygowany roczny wskaźnik nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR) w 96. tygodniu, był znacząco niższy u pacjentów leczonych fingolimodem (0,122) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali produkt AVONEX (0,675), co przekłada się na 81,9% względne zmniejszenie wskaźnika ARR (p <0,001).

Ogólnie profil bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących produkt AVONEX w dwóch badaniach klinicznych był jakościowo zgodny z profilem uprzednio obserwowanym u dorosłych pacjentów.

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%. Obliczona biodostępność jest większa bez powyższego dostosowania szybkości absorpcji. 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, anti-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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Biogen MA Inc., 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709, USA.

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH



1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVONEX 30 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka z 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, argininy chlorowodorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zawiera cztery ampułko-strzykawki z 0,5 ml roztworu.

Opakowanie zawiera dwanaście ampułko-strzykawk z 0,5 ml roztworu.

Każda strzykawka jest umieszczona w szczelnie zamkniętej tacy plastikowej, która zawiera także jedną igłę do wstrzyknięcia domięśniowego.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania domięśniowego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Produkt Avonex można przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 30°C) nie dłużej niż przez jeden tydzień.

NIE ZAMRAŻAĆ.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (szczelnie zamknięta taca plastikowa) w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/033/003 – opakowanie: 4 ampułko-strzykawki
EU/1/97/033/004 – opakowanie: 12 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

avonex

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVONEX 30 mikrogramów /0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Interferon beta-1a

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Netherlands B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Do podania domięśniowego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w lodówce.

Produkt Avonex można przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 30°C) nie dłużej niż przez jeden tydzień.

NIE ZAMRAŻAĆ.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (szczelnie zamknięta taca plastikowa) w celu ochrony przed światłem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

AVONEX 30 mikrogramów /0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Interferon beta-1a

i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz ulotka dołączona do opakowania.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

0,5 ml

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**



1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, argininy chlorowodorek, polisorbata 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Każde pojedyncze opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz Avonex pen, igłę do wstrzykiwań i osłonę wstrzykiwacza.

12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Każde pojedyncze opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz Avonex pen, igłę do wstrzykiwań i osłonę wstrzykiwacza.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania domięśniowego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

NIE ZAMRAŻAĆ.

Wstrzykiwacz Avonex pen można przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 30°C) nie dłużej niż przez siedem dni.

Wrażliwość na światło. Wstrzykiwacz Avonex pen należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/033/005 – opakowanie: 4 sztuki
EU/1/97/033/006 – opakowanie: 12 sztuk

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

avonex pen

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH WEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, argininy chlorowodorek, polisorbata 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Wstrzykiwacz Avonex pen, igła do wstrzykiwań i osłona wstrzykiwacza.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania domięśniowego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

NIE ZAMRAŻAĆ.

Wstrzykiwacz Avonex pen można przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 30°C) nie dłużej niż przez siedem dni.

Wrażliwość na światło. Wstrzykiwacz Avonex pen należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

avonex pen

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH WSTRZYKIWACZ
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

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

Interferon beta-1a

i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz ulotka dołączona do opakowania.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Nawet jeśli pacjent stosował wcześniej lek Avonex, niektóre informacje mogły ulec zmianie.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

(Uwaga)

Do niniejszej ulotki od czasu do czasu wprowadzane są zmiany.

Należy sprawdzić za każdym razem, gdy pacjent zrealizuje receptę, czy ulotka nie została zaktualizowana.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek AVONEX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AVONEX
3. Jak stosować lek AVONEX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AVONEX
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku AVONEX

1. Co to jest lek AVONEX i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek AVONEX

Substancją czynną leku Avonex jest białko, które nazywa się *interferon beta-1a*. Interferony to naturalne substancje wytwarzane przez organizm człowieka zapewniające ochronę przed zakażeniami i chorobami. Białko zawarte w leku Avonex zbudowane jest dokładnie z tych samych składników, co interferon beta wytwarzany przez organizm ludzki.

W jakim celu stosuje się lek AVONEX

Avonex jest stosowany do leczenia stwardnienia rozsianego (SR). Leczenie lekiem Avonex może zapobiec nasileniu się objawów choroby, chociaż nie spowoduje wyleczenia SR.

U każdego pacjenta występuje inny zespół objawów SR. Mogą one obejmować:

- brak równowagi lub zawroty głowy, problemy z chodzeniem, sztywność i skurcze mięśni, zmęczenie, zdrętwienie twarzy, ramion lub nóg,
- ostry lub przewlekły ból, problemy z pęcherzem i jelitami, problemy z aktywnością seksualną i zaburzenia widzenia,
- trudności z myśleniem i koncentracją oraz depresję.

W przebiegu SR od czasu do czasu występuje nasilenie objawów zwane nawrotem choroby.

(Uwaga)

Avonex jest najbardziej skuteczny, gdy jest stosowany:

- o tej samej porze dnia
- raz w tygodniu
- regularnie.

Nie należy przerywać leczenia lekiem Avonex bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Avonex może zmniejszyć częstość nawrotów i spowolnić postęp SR powodującego niesprawność. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo może stosować lek Avonex lub kiedy zakończyć leczenie.

Jak działa lek AVONEX

Stwardnienie rozsiane jest związane z uszkodzeniem nerwów (mózgu lub rdzenia kręgowego). W chorobie tej układ obronny organizmu działa przeciwko własnej mielinie - warstwie ochronnej, która otacza włókna nerwowe. Gdy nastąpi uszkodzenie mielin, zakłócone jest przesyłanie informacji pomiędzy mózgiem a innymi częściami ciała. Wywołuje to objawy stwardnienia rozsianego. Wydaje się, że Avonex działa, blokując atak układu obronnego pacjenta na osłonki mielinowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AVONEX

Kiedy nie stosować leku AVONEX:

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **Jeśli pacjent ma ciężką depresję lub myśli samobójcze.**

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem.

(Uwaga)

Avonex a reakcje alergiczne. Ponieważ lek Avonex jest wytwarzany na bazie białka, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej.

Informacje dodatkowe o depresji. Jeśli pacjent ma ciężką depresję lub myśli samobójcze, nie powinien stosować leku Avonex.

Lekarz może przepisać lek Avonex pomimo tego, że pacjent ma depresję, niemniej jednak koniecznie należy poinformować lekarza, jeśli pacjent miał depresję lub inne podobne zaburzenia nastroju.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Avonex należy omówić to z lekarzem, jeśli obecnie lub w przeszłości wystąpiły:

- **depresja** lub objawy wpływające na nastrój
- **myśli samobójcze**

Zmiany nastroju, myśli samobójcze, silne przygnębienie, lęk lub brak poczucia wartości należy bezzwłocznie zgłosić lekarzowi.

- **padaczka** lub inne schorzenia z napadami padaczkowymi, których nie można opanować podawaniem leków
- **ciężkie problemy dotyczące nerek lub wątroby**
- **mała liczba białych krwinek lub płytek krwi**, co może zwiększać ryzyko zakażenia, krwawienia lub niedokrwistości

- **problemy z sercem**, które mogą wywoływać takie objawy, jak: ból w klatce piersiowej (*dławica piersiowa*), szczególnie po wysiłku fizycznym, obrzęk stawów skokowych, zadyszka (*zastoinowa niewydolność serca*) lub nieregularny rytm serca (*arytmie*)
- podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, które może prowadzić do uszkodzenia skóry i tkanek (martwica w miejscu wstrzyknięcia). Przystępując do wstrzyknięcia należy postępować ściśle według instrukcji zawartej w punkcie 7 „Jak wykonać wstrzyknięcie leku AVONEX” znajdującym się na końcu tej ulotki. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów lub nasilenia się ich podczas stosowania leku Avonex, należy poinformować o tym lekarza.

W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Może się to zdarzyć po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Avonex.

Lekarz może zalecić sprawdzanie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Avonex:

- **jeśli u pacjenta będzie wykonywana analiza krwi.** Lek Avonex może zmieniać wyniki tych badań.

(Uwaga)

Pacjent powinien od czasu do czasu przypomnieć pracownikom służby zdrowia o przyjmowaniu leku Avonex. Na przykład, gdy pacjentowi przepisywane są inne leki lub wykonywana jest analiza krwi, Avonex może wpływać na działanie tych leków lub wyniki badań.

Dzieci i młodzież

Lek Avonex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ dane dotyczące jego stosowania w tej populacji są ograniczone. Leku Avonex nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 10 lat, ponieważ nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci w tym wieku.

Lek Avonex a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza o lekach stosowanych w leczeniu padaczki lub depresji. Lek Avonex może wpływać na działanie innych leków lub jego działanie może się zmienić pod wpływem stosowania tych leków. Dotyczy to również innych leków, w tym leków dostępnych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Lek Avonex może być stosowany podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów. U niektórych osób lek Avonex wywołuje zawroty głowy. W razie wystąpienia u pacjenta zawrotów głowy lub innych działań

niepożądanych wpływających na jego zdolność wykonywania tych czynności, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku AVONEX

Ten lek w zasadzie nie zawiera sodu, gdyż dostarcza mniej niż 23 mg (1 mmol) sodu w każdej tygodniowej dawce.

3. Jak stosować lek AVONEX

Zalecana dawka tygodniowa

Jedno wstrzyknięcie leku Avonex raz na tydzień.

Lek należy stosować o tej samej porze w tym samym dniu tygodnia.

Jeżeli zdecydowali się Państwo na leczenie lekiem Avonex, lekarz może zaopatrzyć Państwa w zestaw do dostosowania dawki Avostartclip. Zestaw Avostartclip mocuje się do strzykawki, co pozwala na stopniowe zwiększanie dawki leku Avonex przy rozpoczynaniu leczenia. Ma to na celu ograniczenie objawów grypopodobnych, które występują u części osób rozpoczynających leczenie tym lekiem. Lekarz lub pielęgniarka pomogą Państwu w posługiwaniu się zestawem do dostosowywania dawki Avostartclip.

(Uwaga)

Rozpoczęcie przyjmowania leku Avonex

Jeżeli wcześniej nie byli Państwo leczeni lekiem Avonex, lekarz może zalecić stopniowe zwiększanie dawki, aby mogli się Państwo przystosować do działania leku przed podaniem jego pełnej dawki. Otrzymają Państwo zestaw do dostosowywania dawki Avostartclip. Zestawy Avostartclip mocuje się na strzykawce, co pozwala na wstrzyknięcie mniejszej dawki leku Avonex na początku leczenia. Każdy zestaw Avostartclip może być użyty jeden raz, a następnie powinien być zutylizowany wraz z niewykorzystaną częścią leku Avonex. Szczegółowe informacje co do sposobu użytkowania poda lekarz.

Samodzielne wstrzyknięcie

Pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Avonex, bez pomocy lekarza, po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia. Instrukcję, jak wykonać samodzielne wstrzyknięcie, przedstawiono na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 7. *Jak wykonać wstrzyknięcie leku AVONEX*).

W razie trudności z użyciem strzykawki należy zwrócić się do lekarza, który może udzielić pomocy.

(Uwaga)

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu wstrzykiwania leku Avonex znajdują się na końcu niniejszej ulotki.

Inna igła:

Opakowanie leku Avonex zawiera już igłę do wstrzyknięcia. Możliwe, że lekarz zaleci stosowanie krótszej i cieńszej igły, w zależności od typu budowy ciała pacjenta. Należy porozmawiać z lekarzem, aby ustalić wybór igły.

W razie problemów z użyciem strzykawki należy porozmawiać z lekarzem o stosowaniu uchwytu strzykawki. Jest to specjalny uchwyt ułatwiający wstrzykiwanie leku Avonex.

Jak długo stosować lek AVONEX

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Avonex. Bardzo ważne, żeby kontynuować regularne stosowanie leku Avonex. Nie dokonywać zmian, chyba że zaleci je lekarz.

Wstrzyknięcie większej niż zalecana dawki

Należy wykonać tylko jedno wstrzyknięcie leku Avonex raz w tygodniu. Jeśli wykonano więcej, niż jedno wstrzyknięcie leku Avonex w okresie trzech dni, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby uzyskać poradę.**

Pominięcie wstrzyknięcia leku

W razie pominięcia zwykłej dawki tygodniowej należy ją jak najszybciej wstrzyknąć. Kolejną dawkę leku Avonex należy przyjąć po upływie tygodnia. Następnie co tydzień należy kontynuować wstrzykiwanie leku w tym nowym dniu. Jeśli pacjent woli przyjmować lek Avonex w innym dniu, należy porozmawiać z lekarzem jak przyjmować dawkę, żeby powrócić do preferowanego dnia wstrzykiwania.

Nie należy stosować dwóch wstrzyknięć w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

(Uwaga)

Lista możliwych działań niepożądanych może niepokoić, jest jednak możliwe, że żadne z tych działań nie wystąpi u pacjenta.

Poważne działania niepożądane: skorzystać z pomocy lekarskiej

Poważne reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- obrzmienie twarzy, warg lub języka
- trudności z oddychaniem
- wysypka,

należy natychmiast wezwać lekarza. Nie stosować leku Avonex dopóki pacjent nie porozmawia z lekarzem.

Depresja

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów depresji:

- niezwykle silne przygnębienie, lęk lub brak poczucia wartości,

należy natychmiast wezwać lekarza.

Problemy z wątrobą

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zażółcenie skóry lub gałek ocznych (*żółtaczka*)
- ogólne swędzenie
- złe samopoczucie, nudności i wymioty
- łatwo powstające siniaki na skórze,

należy natychmiast wezwać lekarza, gdyż mogą to być objawy problemów z wątrobą.

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych

(Uwaga)

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych. Są to działania niepożądane, które zgłoszono podczas badań leku Avonex. Podane dane statystyczne są oparte na liczbie zgłoszeń ich występowania. Dają one wyobrażenie, jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia podobnych działań niepożądanych u pacjenta.

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne – ból głowy, bóle mięśni, dreszcze lub gorączka: patrz poniżej: *Objawy grypopodobne*
- ból głowy.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- utrata apetytu
- uczucie osłabienia i zmęczenia
- trudności ze snem
- depresja
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- katar
- biegunka (*luźne stolce*)
- złe samopoczucie, nudności i wymioty
- mrowienie lub cierpienie skóry
- wysypka, siniaki na skórze
- nasilone pocenie się, nocne poty
- ból mięśni, stawów, ramion, nóg lub szyi
- skurcze mięśni, sztywność stawów i mięśni
- ból, siniaki i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
- zmiany wyników badań krwi. Objawy, które może zauważyć pacjent to: zmęczenie, powtarzające się infekcje, niewyjaśnione siniaki lub krwawienie.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- utrata włosów
- zaburzenia cyklu miesięczkowego
- uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie działania niepożądane

(mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- trudności z oddychaniem
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące upośledzać czynność nerek.
Jeżeli wystąpią którekolwiek z następujących objawów:
 - spieniony mocz
 - zmęczenie
 - obrzęk, zwłaszcza w okolicy kostek i powiek, oraz przyrost masy ciała.

Należy poinformować lekarza, gdyż mogą to być objawy problemów z nerkami.

- Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa płamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów mogą należeć: nasilone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, nadmierne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy porozmawiać z lekarzem.

Inne działania niepożądane

(Uwaga)

Te działania niepożądane zostały zaobserwowane u osób stosujących lek Avonex, ale nie jest znane prawdopodobieństwo ich wystąpienia.

Jeśli wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów.

- niedoczynność lub nadczynność tarczycy
- nerwowość lub lęk, niestabilność emocjonalna, irracjonalne myśli lub omamy (widzenie lub słyszenie nierealnych zjawisk), dezorientacja lub próby samobójcze
- drętwienie, zawroty głowy, napady padaczkowe i migrena
- wyczuwanie bicia serca (*palpitacje*), przyspieszone bądź nieregularne bicie serca lub problemy z sercem, które mogą obejmować następujące objawy: zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego, niezdolność do leżenia na płasko, skrócony oddech lub obrzęki stawów skokowych
- problemy ze strony wątroby jak opisane powyżej
- pokrzywka lub wysypka z pęcherzykami, swędzenie, nasilenie się łuszczycy, jeśli już występuje
- obrzęk lub krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, obumarcie tkanki (martwica) lub ból w klatce piersiowej po wstrzyknięciu
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
- zmiany wyników badań, w tym zmiany wyników testów czynnościowych wątroby
- tętnicze nadciśnienie płucne: poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnym czasie trwania leczenia, nawet kilka lat po rozpoczęciu leczenia lekami zawierającymi interferon beta.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy porozmawiać z lekarzem.

Działania niepożądane występujące po wstrzyknięciu

- **Omdlenie:** Pierwsze wstrzyknięcie leku Avonex może podać pacjentowi lekarz. Pacjent może poczuć, że zaraz zemdleje, a nawet zemleć. Ponowne wystąpienie omdlenia jest mało prawdopodobne.
- **Bezpośrednio po wstrzyknięciu mięśnie mogą być napięte lub bardzo osłabione**, co przypomina nawrót choroby. Objawy takie są rzadkie, występują jedynie podczas wstrzykiwania i szybko ustępują. Zdarzają się w każdym okresie leczenia lekiem Avonex.
- **W przypadku stwierdzenia podrażnienia lub problemów ze skórą po wstrzyknięciu należy porozmawiać z lekarzem.**

Objawy grypopodobne

(Uwaga)

Trzy proste metody ograniczania występowania objawów grypopodobnych:

1. **Lek Avonex wstrzykiwać bezpośrednio przed snem.** Pozwoli to pacjentowi na sen mimo występowania objawów.
2. **Zastosować paracetamol lub ibuprofen pół godziny przed wstrzyknięciem leku Avonex i następnie kontynuować stosowanie tych leków, ale nie dłużej niż przez jeden dzień.**
Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, jaka dawka byłaby odpowiednia.
3. **Jeśli pacjent ma gorączkę, powinien pić duże ilości wody, aby był nawodniony.**

Niektórzy pacjenci twierdzą, że po wstrzyknięciu leku Avonex czują się tak, jakby zachorowali na grypę. Zgłaszane objawy to:

- ból głowy
- bóle mięśni
- dreszcze lub gorączka.

W rzeczywistości objawy te nie wskazują na grypę

Nie istnieje możliwość zarażania innych osób. Objawy te występują częściej podczas rozpoczynania leczenia lekiem Avonex. Lekarz może zaopatrzyć Państwa w zestaw do dostosowywania dawki Avostartclip, co pozwala na stopniowe zwiększanie dawki na początku leczenia, aby ograniczyć występowanie objawów grypopodobnych. W miarę podawania kolejnych wstrzyknięć, objawy grypopodobne stopniowo ulegają ograniczeniu.

Dzieci (10 lat i powyżej) i młodzież

W badaniach klinicznych niektóre działania niepożądane zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, np. ból mięśni, ból kończyn, zmęczenie i ból stawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

W celu poprawienia identyfikowalności leku lekarz lub farmaceuta powinien czytelnie zapisać w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu. Pacjent może również zapisać te informacje w swoich notatkach na wypadek, gdyby były potrzebne w przyszłości.

5. Jak przechowywać lek AVONEX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (szczelnie zamknięta taca plastikowa) w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (pomiędzy 2°C a 8°C). Nie zamrażać.

Lek Avonex można przechowywać w temperaturze pokojowej (pomiędzy 15°C a 30°C) nie dłużej niż przez jeden tydzień.

Nie stosować leku Avonex, jeśli:

- Ampułka-strzykawka jest uszkodzona.
- Szczelnie zamknięta taca plastikowa jest uszkodzona lub otwarta.
- Roztwór jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki.
- Nasadka zabezpieczająca została uszkodzona.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Avonex

Substancją czynną leku jest: interferon beta-1a 30 mikrogramów/0,5 ml

Pozostałe składniki leku to: octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, argininy chlorowodorek, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Avonex i co zawiera opakowanie

Avonex, roztwór do wstrzykiwań jest dostępny jako roztwór gotowy do wstrzyknięcia.

Opakowanie leku Avonex zawiera cztery lub dwanaście gotowych do użycia (napęcznionych) strzykawek, z których każda zawiera 0,5 ml klarownego, bezbarwnego płynu. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Każda strzykawka zapakowana jest w szczelnie zamkniętą tacę plastikową. Taca ta zawiera również oddzielną igłę do podania wstrzyknięcia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

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

Niniejszą ulotkę w wersji wydrukowanej większą czcionką można otrzymać kontaktując się z lokalnym przedstawicielstwem.

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Deutschland
Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España
Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

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

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
☎ +385 1 775 73 22

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

Ísland
Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
☎ +48 22 351 51 00

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

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☎ +40 21 207 18 00

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

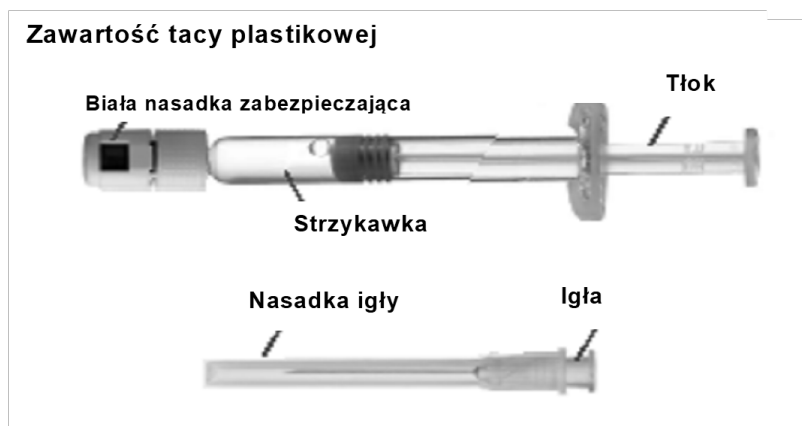
Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku AVONEX

Pacjent powinien przejść szkolenie dotyczące sposobu wykonania wstrzyknięcia leku Avonex. Niniejsze uwagi stanowią jedynie przypomnienie. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Miejsce wstrzyknięcia

- **Lek Avonex jest wstrzykiwany w mięsień**, na przykład w mięsień znajdujący się w górnej części uda. Nie zaleca się wstrzykiwania leku Avonex w pośladki.
- **Co tydzień należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.** W ten sposób zmniejsza się ryzyko podrażnienia skóry i mięśni.
- **Nie należy wybierać obszarów skóry**, gdzie występują siniaki, owrzodzenia lub zakażenie, lub jeżeli istnieje otwarta rana.



A. Przygotowanie

1. **Wyjąć jedną szczelnie zamkniętą tacę plastikową z lodówki.**
 - Sprawdzić datę ważności znajdującą się na folii tacy. Nie używać, jeśli lek jest przeterminowany.
 - Zerwać całą folię z tacy. Sprawdzić, czy taca zawiera jedną napelnioną strzykawkę i jedną igłę do wstrzyknięcia (patrz rycina „Zawartość tacy plastikowej”).
2. **Pozostawić strzykawkę do jej ogrzania.**
 - Pozostawić strzykawkę na pół godziny w temperaturze pokojowej. Dzięki temu wstrzyknięcie będzie mniej bolesne, niż wstrzyknięcie wykonane bezpośrednio po wyjęciu strzykawki z lodówki.
3. **Umyć starannie ręce** wodą z mydłem i osuszyć je.
4. **Przygotować waciki nasączone alkoholem oraz plastry, jeżeli istnieje taka potrzeba** (nie są dołączone do opakowania).

Przygotować czystą, twardą powierzchnię do ułożenia przedmiotów potrzebnych do wykonania wstrzyknięcia. Położyć na niej tacę.

B. Przygotowanie wstrzyknięcia

1



Sprawdzić płyn w strzykawce.

Powinien on być klarowny i bezbarwny. Jeśli roztwór jest mętny, zabarwiony lub zawiera jakiegokolwiek pływające w nim cząstki, nie należy używać tej ampulko-strzykawki.

2



Usunąć nasadkę strzykawki.

Strzykawka ma białą nasadkę zabezpieczającą.

Należy upewnić się, że nasadka jest nienaruszona i nie została otwarta.

Jeśli wygląda na to, że została ona wcześniej otwarta, nie używać tej strzykawki.

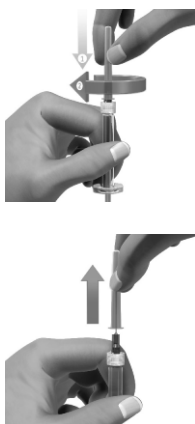
Trzymać strzykawkę tak, aby biała nasadka była skierowana w górę.

Wygiąć nasadkę pod właściwym kątem, aż odskoczy.

Nie dotykać otworu przyłączeniowego.

Nie naciskać tłoka strzykawki.

3



Zamocować igłę.

Rozpakować igłę, aby odsłonić otwór przyłączeniowy. Nie zdejmować nasadki ochronnej z igły.

Nalożyć igłę na strzykawkę.

Przekręcić igłę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, aż zablokuje się w odpowiednim miejscu.

Uwaga: Upewnić się, że igła do wstrzyknięcia jest mocno przymocowana do strzykawki. W przeciwnym razie roztwór może wyciekać.

Jeśli lekarz zalecił stopniowe zwiększanie dawki leku Avonex, konieczne może być użycie zestawu do dostosowywania dawki Avostartclip, otrzymanego od lekarza.

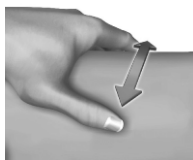
Szczegółowych informacji udzieli lekarz.

Następnie zdjąć plastikową nasadkę igły. Nie przekręcać jej.

Uwaga: Jeśli przekręci się nasadkę przy jej zdejmowaniu z igły, przypadkowo można również usunąć igłę.

C. Wykonanie wstrzyknięcia

1



Oczyścić i naciągnąć miejsce wstrzyknięcia.

W razie potrzeby użyć wacików nasączonych alkoholem, żeby oczyścić skórę w wybranym miejscu wstrzyknięcia. Poczekać, aż skóra wyschnie.

Jedną ręką naciągnąć skórę wokół miejsca wstrzyknięcia.

Rozluźnić mięsień.

2



Wykonać wstrzyknięcie.

Szybkim zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę do mięśnia pod kątem prostym do powierzchni skóry.

Igła musi być wprowadzona w mięsień.

Naciskać tłok powoli aż do opróżnienia strzykawki.

Jeżeli używają Państwo strzykawki z przyłączonym zestawem Avostartclip, otrzymają Państwo mniejszą dawkę leku Avonex.

Strzykawka nie zostanie opróżniona.

3



Wyciągnąć igłę.

Wyciągnąć igłę, mocno trzymając naciągniętą skórę lub ściskając skórę wokół miejsca wstrzyknięcia.

W razie potrzeby przyłożyć wacik nasączony alkoholem w miejscu wstrzyknięcia.

W razie potrzeby przykleić plaster w miejscu wstrzyknięcia.



Odpowiednio usunąć pozostałości.

Po wykonaniu każdego wstrzyknięcia umieścić igłę i strzykawkę w specjalnym pojemniku (pojemnik na ostre przedmioty), nie wyrzucać do zwykłego kosza na śmieci.

Jeżeli Państwo użyli zestawu Avostartclip, strzykawkę (oraz zestaw Avostartclip) należy po użyciu wyrzucić. **Nie wolno** stosować niezaużytych resztek leku Avonex.

Papierowe odpadki oraz zużyte waciki można wyrzucić do zwykłego kosza na śmieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniany

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Nawet jeśli pacjent stosował wcześniej lek Avonex, niektóre informacje mogły ulec zmianie.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

(Uwaga)

Do niniejszej ulotki od czasu do czasu wprowadzane są zmiany.

Należy sprawdzić za każdym razem, gdy pacjent zrealizuje receptę, czy ulotka nie została zaktualizowana.

(Uwaga)

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek AVONEX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AVONEX
3. Jak stosować wstrzykiwacz AVONEX PEN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać wstrzykiwacz AVONEX PEN
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Jak wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza AVONEX PEN

1. Co to jest lek AVONEX i w jakim celu się go stosuje

(Uwaga)

Skuteczność leku Avonex jest największa, jeśli stosuje się go:

- o tej samej porze dnia
- raz w tygodniu
- regularnie.

Nie należy przerywać leczenia lekiem AVONEX bez konsultacji z lekarzem.

Co to jest lek Avonex

Wstrzykiwacz Avonex Pen stosuje się w celu wstrzyknięcia leku Avonex. Substancją czynną leku Avonex jest białko, które nazywa się *interferon beta-1a*. Interferony to naturalne substancje wytwarzane przez organizm człowieka zapewniające ochronę przed zakażeniami i chorobami. Białko zawarte w leku Avonex zbudowane jest dokładnie z tych samych składników, co interferon beta wytwarzany przez organizm ludzki.

W jakim celu stosuje się lek AVONEX

Avonex jest stosowany do leczenia stwardnienia rozsianego (SR). Leczenie lekiem Avonex może zapobiec nasileniu się objawów choroby, chociaż nie spowoduje wyleczenia SR.

U każdego pacjenta występuje inny zespół objawów SR. Mogą one obejmować:

- brak równowagi lub zawroty głowy, problemy z chodzeniem, sztywność i skurcze mięśni, zmęczenie, zdrętwienie twarzy, ramion lub nóg,
- ostry lub przewlekły ból, problemy z pęcherzem i jelitami, problemy z aktywnością seksualną i zaburzenia widzenia,
- trudności z myśleniem i koncentracją oraz depresję.

W przebiegu SR od czasu do czasu występuje nasilenie objawów zwane nawrotem choroby.

Avonex może zmniejszyć częstość nawrotów i spowolnić postęp SR powodującego niesprawność. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo może stosować lek Avonex lub kiedy zakończyć leczenie.

Jak działa lek AVONEX

Stwardnienie rozsiane jest związane z uszkodzeniem nerwów (mózgu lub rdzenia kręgowego). W chorobie tej układ obronny organizmu działa przeciwko własnej mielinie - warstwie ochronnej, która otacza włókna nerwowe. Gdy nastąpi uszkodzenie mieliny, zakłócone jest przesyłanie informacji pomiędzy mózgiem a innymi częściami ciała. Wywołuje to objawy stwardnienia rozsianego. Wydaje się, że Avonex działa, blokując atak układu obronnego pacjenta na osłonki mielinowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AVONEX

(Uwaga)

Avonex a reakcje alergiczne

Ponieważ lek Avonex jest wytwarzany na bazie białka, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej.

Informacje dodatkowe o depresji

Jeśli pacjent ma ciężką depresję lub myśli samobójcze, nie powinien stosować leku Avonex. Lekarz może przepisać lek Avonex pomimo tego, że pacjent ma depresję, niemniej jednak konieczne należy poinformować lekarza, jeśli pacjent miał depresję lub inne podobne zaburzenia nastroju.

Kiedy nie stosować leku AVONEX:

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **Jeśli pacjent ma ciężką depresję** lub myśli samobójcze.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Avonex należy omówić to z lekarzem, jeśli obecnie lub w przeszłości wystąpiły:

- **depresja** lub objawy wpływające na nastrój
- **myśli samobójcze**

Zmiany nastroju, myśli samobójcze, silne przygnębienie, lęk lub brak poczucia wartości należy bezzwłocznie zgłosić lekarzowi.

- **padaczka** lub inne schorzenia z napadami padaczkowymi, których nie można opanować podawaniem leków
- **ciężkie problemy dotyczące nerek lub wątroby**
- **mała liczba białych krwinek lub płytek krwi**, co może zwiększać ryzyko zakażenia, krwawienia lub niedokrwistości
- **problemy z sercem**, które mogą wywoływać takie objawy, jak: ból w klatce piersiowej (*dławica piersiowa*), szczególnie po wysiłku fizycznym, obrzęk stawów skokowych, zadyszka (*zastoinowa niewydolność serca*) lub nieregularny rytm serca (*arytmie*)
- podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, które może prowadzić do uszkodzenia skóry i tkanek (*martwica w miejscu wstrzyknięcia*). Przystępując do wstrzyknięcia należy postępować ściśle według instrukcji zawartej w punkcie 7 „Jak wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza AVONEX PEN” znajdującym się na końcu tej ulotki. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów lub nasilenia się ich podczas stosowania leku Avonex należy poinformować o tym lekarza.

W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Może się to zdarzyć po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Avonex. Lekarz może zalecić sprawdzanie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Avonex:

- **jeśli u pacjenta będzie wykonywana analiza krwi.** Lek Avonex może zmieniać wyniki tych badań.

(Uwaga)

Pacjent powinien od czasu do czasu przypomnieć pracownikom służby zdrowia o przyjmowaniu leku Avonex. Na przykład, gdy pacjentowi przepisywane są inne leki lub wykonywana jest analiza krwi, Avonex może wpływać na działanie tych leków lub wyniki badań.

Dzieci i młodzież

Lek Avonex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ dane dotyczące jego stosowania w tej populacji są ograniczone. Leku Avonex nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 10 lat, ponieważ nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci w tym wieku.

Lek AVONEX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza o lekach stosowanych w leczeniu padaczki lub depresji. Lek Avonex może wpływać na działanie innych leków lub jego działanie może się zmienić pod wpływem stosowania tych leków. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Lek Avonex może być stosowany podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów. U niektórych osób lek Avonex wywołuje zawroty głowy. W razie wystąpienia u pacjenta zawrotów głowy lub innych działań niepożądanych wpływających na jego zdolność wykonywania tych czynności nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Avonex

Ten lek w zasadzie nie zawiera sodu, gdyż dostarcza mniej niż 23 mg (1 mmol) sodu w każdej tygodniowej dawce.

3. Jak stosować wstrzykiwacz AVONEX PEN

(Uwaga)

Więcej szczegółowych informacji dotyczących wstrzykiwania za pomocą wstrzykiwacza Avonex Pen znajduje się na odwrocie tej ulotki.

Zalecana dawka tygodniowa

Jedno wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza Avonex Pen, raz na tydzień.

Lek należy stosować o tej samej porze w tym samym dniu tygodnia.

Samodzielne wstrzyknięcie

Pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Avonex za pomocą wstrzykiwacza Avonex Pen, bez pomocy lekarza, po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia. Instrukcję, jak wykonać samodzielne wstrzyknięcie, przedstawiono na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 7. *Jak wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza Avonex Pen*).

W razie trudności z użyciem wstrzykiwacza Avonex Pen należy zwrócić się do lekarza, który może udzielić pomocy.

Jak długo stosować lek Avonex

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Avonex. Bardzo ważne, żeby kontynuować regularne stosowanie leku Avonex. Nie dokonywać zmian, chyba że zaleci je lekarz.

Wstrzyknięcie większej niż zalecana dawki

Należy wykonać wstrzyknięcie za pomocą tylko jednego wstrzykiwacza Avonex Pen, raz w tygodniu. Jeśli wykonano wstrzyknięcie za pomocą więcej, niż jednego wstrzykiwacza Avonex Pen w okresie trzech dni, należy natychmiast **skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby uzyskać poradę.**

Pominięcie wstrzyknięcia leku

W razie pominięcia zwykłej dawki tygodniowej należy ją wstrzyknąć, jak najszybciej. Następnie po upływie tygodnia należy ponownie zastosować wstrzykiwacz Avonex Pen. Następnie co tydzień należy kontynuować wstrzykiwanie leku w tym nowym dniu. Jeśli pacjent woli przyjmować lek Avonex w innym dniu, należy porozmawiać z lekarzem, jak przyjmować dawkę, aby powrócić do preferowanego dnia wstrzykiwania. Nie należy stosować dwóch wstrzyknięć w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.

4. Możliwe działania niepożądane

(Uwaga)

Lista możliwych działań niepożądanych może niepokoić, jest jednak możliwe, że żadne z tych działań nie wystąpi u pacjenta.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane: skorzystać z pomocy lekarskiej

Poważne reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- obrzmienie twarzy, warg lub języka
- trudności z oddychaniem
- wysypka,

należy natychmiast wezwać lekarza. Nie stosować leku Avonex dopóki pacjent nie porozmawia z lekarzem.

Depresja

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów depresji:

- niezwykle silne przygnębienie, lęk lub brak poczucia wartości,

należy natychmiast wezwać lekarza.

Problemy z wątrobą

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zażółcenie skóry lub gałek ocznych (*żółtaczka*)
- ogólne swędzenie
- złe samopoczucie, nudności i wymioty
- łatwo powstające siniaki na skórze,

należy natychmiast wezwać lekarza, gdyż mogą to być objawy problemów z wątrobą.

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych

(Uwaga)

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych. Są to działania niepożądane, które zgłoszono podczas badań leku Avonex. Podane dane statystyczne są oparte na liczbie zgłoszeń ich występowania. Dają one wyobrażenie, jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia podobnych działań niepożądanych u pacjenta.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne – ból głowy, bóle mięśni, dreszcze lub gorączka: patrz poniżej: *Objawy grypopodobne*
- ból głowy.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- utrata apetytu
- uczucie osłabienia i zmęczenia
- trudności ze snem
- depresja
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- katar
- biegunka (*luźne stolce*)
- złe samopoczucie, nudności i wymioty
- mrowienie lub cierpienie skóry
- wysypka, siniaki na skórze
- nasilone pocenie się, nocne poty
- ból mięśni, stawów, ramion, nóg lub szyi
- skurcze mięśni, sztywność stawów i mięśni
- ból, siniaki i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
- zmiany wyników badań krwi. Objawy, które może zauważyć pacjent to: zmęczenie, powtarzające się infekcje, niewyjaśnione siniaki lub krwawienie.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- utrata włosów
- zaburzenia cyklu miesięczkowego
- uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- trudności z oddychaniem
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące upośledzać czynność nerek.
Jeżeli wystąpią którekolwiek z następujących objawów:
 - spieniony mocz
 - zmęczenie
 - obrzęk, zwłaszcza w okolicy kostek i powiek, oraz zwiększenie masy ciała,**należy natychmiast poinformować lekarza, gdyż mogą to być objawy problemów z nerkami.**
- Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów mogą należeć: nasilone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, nadmierne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy porozmawiać z lekarzem.

Inne działania niepożądane

(Uwaga)

Te działania niepożądane zostały zaobserwowane u osób stosujących lek Avonex, ale nie jest znane prawdopodobieństwo ich wystąpienia.

Jeśli wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów.

- niedoczynność lub nadczynność tarczycy
- nerwowość lub lęk, niestabilność emocjonalna, irracjonalne myśli lub omamy (widzenie lub słyszenie nierealnych zjawisk), dezorientacja lub próby samobójcze
- drętwienie, zawroty głowy, napady padaczkowe i migrena
- wyczuwanie bicia serca (*palpitacje*), przyspieszone bądź nieregularne bicie serca lub problemy z sercem, które mogą obejmować następujące objawy: zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego, niezdolność do leżenia na płasko, skrócony oddech lub obrzęki stawów skokowych

- problemy ze strony wątroby jak opisane powyżej
- pokrzywka lub wysypka z pęcherzykami, swędzenie, nasilenie się łuszczycy, jeśli już występuje
- obrzęk lub krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, obumarcie tkanki (martwica) lub ból w klatce piersiowej po wstrzyknięciu
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
- zmiany wyników badań, w tym zmiany wyników testów czynnościowych wątroby
- tętnicze nadciśnienie płucne: poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnym czasie trwania leczenia, nawet kilka lat po rozpoczęciu leczenia lekami zawierającymi interferon beta.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.

Działania niepożądane występujące po wstrzyknięciu

- **Omdlenie:** Pierwsze wstrzyknięcie leku Avonex może podać pacjentowi lekarz. Pacjent może poczuć, że zaraz zemdleje, a nawet zemdleć. Ponowne wystąpienie omdlenia jest mało prawdopodobne.
- **Bezpośrednio po wstrzyknięciu mięśnie mogą być napięte lub bardzo osłabione**, co przypomina nawrót choroby. Objawy takie są rzadkie, występują jedynie podczas wstrzykiwania i szybko ustępują. Zdarzają się w każdym okresie leczenia lekiem Avonex.
- **W przypadku stwierdzenia podrażnienia lub problemów ze skórą** po wstrzyknięciu należy porozmawiać z lekarzem.

Objawy grypopodobne

(Uwaga)

Trzy proste metody ograniczania występowania objawów grypopodobnych:

1. **Wstrzykiwacz Avonex Pen należy stosować bezpośrednio przed snem.** Pozwoli to pacjentowi na sen mimo występowania objawów.
2. **Zastosować paracetamol lub ibuprofen pół godziny** przed użyciem wstrzykiwacza Avonex Pen i następnie kontynuować stosowanie tych leków, ale nie dłużej niż przez jeden dzień. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, jaka dawka byłaby odpowiednia.
3. **Jeśli pacjent ma gorączkę, powinien pić duże ilości wody**, aby był nawodniony.

Niektórzy pacjenci twierdzą, że po użyciu wstrzykiwacza Avonex Pen czują się tak, jakby zachorowali na grypę. Zgłaszane objawy to:

- ból głowy
- bóle mięśni
- dreszcze lub gorączka.

W rzeczywistości objawy te to nie grypa

Nie istnieje możliwość zarażenia innych osób. Objawy te występują częściej podczas rozpoczynania leczenia lekiem Avonex. W miarę podawania kolejnych wstrzyknięć objawy grypopodobne stopniowo ulegają ograniczeniu.

Dzieci (10 lat i powyżej) i młodzież

W badaniach klinicznych niektóre działania niepożądane zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, np. ból mięśni, ból kończyn, zmęczenie i ból stawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać

bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

W celu poprawienia identyfikowalności leku lekarz lub farmaceuta powinien czytelnie zapisać w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu. Pacjent może również zapisać te informacje w swoich notatkach na wypadek, gdyby były potrzebne w przyszłości.

5. Jak przechowywać lek AVONEX PEN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Wstrzykiwacz Avonex Pen zawiera ampułko-strzykawkę z lekiem Avonex. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (pomiędzy 2°C a 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz Avonex Pen można również przechowywać w temperaturze pokojowej (pomiędzy 15°C a 30°C), nie dłużej, niż przez siedem dni.

Nie stosować wstrzykiwacza Avonex pen, jeśli:

- Wstrzykiwacz jest uszkodzony.
- Roztwór jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki.
- Nasadka zabezpieczająca została uszkodzona.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera AVONEX PEN

Substancją czynną leku jest: interferon beta-1a 30 mikrogramów/0,5 ml

Pozostałe składniki leku to: octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, argininy chlorowodorek, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań.

Co zawiera opakowanie wstrzykiwacza AVONEX PEN

Każde pojedyncze opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz Avonex Pen, jedną igłę i jedną osłonę wstrzykiwacza. Wstrzykiwacz Avonex Pen zawiera ampułko-strzykawkę, w której znajduje się lek Avonex. Wstrzykiwacz powinien być stosowany tylko po odpowiednim przeszkoleniu.

Wstrzykiwacze Avonex Pen dostępne są w opakowaniach zawierających cztery lub dwanaście sztuk na jeden lub trzy miesiące leczenia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

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

Niniejszą ulotkę w wersji wydrukowanej większą czcionką można otrzymać po skontaktowaniu się z lokalnym przedstawicielstwem.

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +385 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Data ostatniej aktualizacji ulotki

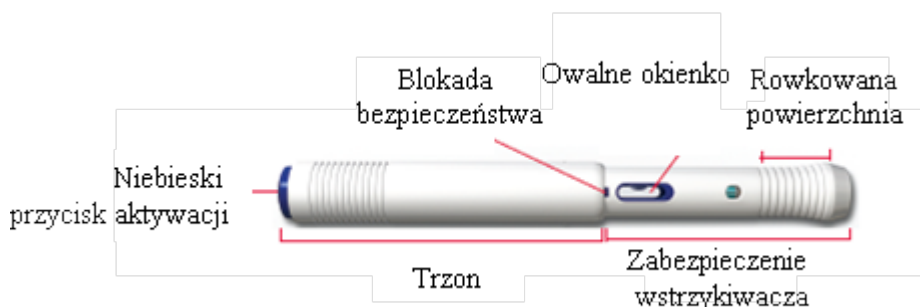
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

7. Jak wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza AVONEX PEN**Wstrzykiwacz AVONEX PEN (do jednorazowego użytku)****Zawartość opakowania – wstrzykiwacz Avonex Pen, igła i osłona wstrzykiwacza Avonex Pen**



Wstrzykiwacz Avonex Pen – przygotowany do podania wstrzyknięcia



Wstrzykiwacz Avonex Pen – po podaniu wstrzyknięcia (przygotowany do utylizacji)



Pacjent powinien przejść szkolenie dotyczące sposobu wykonania wstrzyknięcia za pomocą wstrzykiwacza Avonex Pen.

Niniejsze uwagi stanowią jedynie przypomnienie. W razie jakichkolwiek wątpliwości lub problemów należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Miejsce wstrzyknięcia

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać raz na tydzień.

Najlepszym miejscem na podanie wstrzyknięcia jest górna, zewnętrzna część mięśni uda.

Wstrzyknięcia należy podawać naprzemiennie w lewe i prawe udo.

Należy odnotować, gdzie podano wstrzyknięcie w danym tygodniu.



- **Lek Avonex jest wstrzykiwany w mięsień**, najlepszym obszarem jest górna, zewnętrzna część mięśnia uda, jak pokazano na rysunku powyżej. Nie zaleca się wstrzykiwania leku Avonex w pośladki.
- **Co tydzień należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.** W ten sposób zmniejszy się ryzyko podrażnienia skóry i mięśni.
- **Nie należy wybierać obszarów** skóry, gdzie występują siniaki, owrzodzenia lub zakażenie, lub jeżeli istnieje otwarta rana.

A. Przygotowanie

1. Wyjąć jeden wstrzykiwacz Avonex Pen z lodówki.

Sprawdzić, czy opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz Avonex Pen, jedną igłę i jedną osłonę wstrzykiwacza.

Nie potrząsać wstrzykiwaczem Avonex Pen.

Sprawdzić datę ważności znajdującą się na opakowaniu wstrzykiwacza Avonex Pen.
Nie używać, jeśli lek jest przeterminowany.

2. Pozostawić wstrzykiwacz Avonex Pen do jego ogrzania się.

Pozostawić wstrzykiwacz na pół godziny w temperaturze pokojowej.

Dzięki temu wstrzyknięcie będzie mniej bolesne, niż wstrzyknięcie wykonane bezpośrednio po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki.

Uwaga: Nie stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak np. gorąca woda, do ogrzania wstrzykiwacza Avonex Pen.

3. Umyć starannie ręce wodą z mydłem i osuszyć je.

4. Przygotować gaziki nasączone alkoholem oraz plastry, jeżeli istnieje taka potrzeba (nie są dołączone do opakowania).

5. Przygotować czystą, twardą powierzchnię do ułożenia przedmiotów potrzebnych do wykonania wstrzyknięcia.

B. Przygotowanie wstrzykiwacza Avonex Pen

1 Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza.

Należy upewnić się, że nasadka jest nienaruszona i nie była otwierana. Jeśli wygląda na to, że została ona wcześniej otwarta, nie używać wstrzykiwacza Avonex Pen.

- Trzymać wstrzykiwacz Avonex Pen tak, aby nasadka była skierowana w górę.
- Zgiąć nasadkę pod kątem prostym, aż odskoczy.
- Nie dotykać odsłoniętej szklanej końcówki.

Uwaga: Umieścić wstrzykiwacz na stole przed przejściem do etapu 2.





2 Nałożyć igłę.

- Wstrzykiwacz Avonex Pen przeznaczony jest do stosowania wyłącznie z dołączoną igłą.
- **Zdjąć folię z podstawy osłony igły.**
- Nałożyć igłę poprzez wciśnięcie jej na szklaną końcówkę wstrzykiwacza. Wstrzykiwacz trzymać pionowo.
- **Nie zdejmować osłony igły.**
- Delikatnie przekrócić igłę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do jej ścisłego przymocowania, w przeciwnym razie igła może przeciekać. Przeciekanie igły uniemożliwi podanie całej dawki leku.

Uwaga: Usunięcie osłony igły nastąpi automatycznie podczas etapu 3, patrz poniżej.



3 Wyciągnąć zabezpieczenie wstrzykiwacza.

- Jedną ręką mocno przytrzymać trzon wstrzykiwacza. Skierować osłonę igły daleko od siebie i innych osób.
- Drugą ręką jednym szybkim ruchem **pociągnąć do góry zabezpieczenie wstrzykiwacza (rowkowana powierzchnia)** do momentu, aż igła będzie całkowicie zakryta.
- **Plastikowa osłona igły „odskoczy”.**

Uwaga: **Nie naciskać** jednocześnie niebieskiego przycisku aktywacji.

4 Sprawdzić, czy zabezpieczenie wstrzykiwacza jest prawidłowo wysunięte.

- Sprawdzić, czy zabezpieczenie wstrzykiwacza jest całkowicie wysunięte. Mała prostokątna powierzchnia jest widoczna obok owalnego okienka. Jest to blokada bezpieczeństwa.



5 Sprawdzić płyn.

- Popatrzeć przez owalne okienko. Płyn powinien być klarowny i bezbarwny.

Jeśli płyn jest mętny, zabarwiony lub zawiera jakiegokolwiek pływające cząstki, **wstrzykiwacza, nie należy używać**. Obecność pęcherzyków powietrza jest normalna.



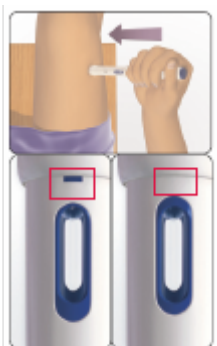
C. Stosowanie wstrzykiwacza Avonex Pen



1 Zdezynfekować miejsce zastrzyku.

W razie potrzeby użyć gazików nasączonych alkoholem, żeby oczyścić skórę w wybranym miejscu wstrzyknięcia. Począć, aż skóra wyschnie.

Uwaga: Najlepszym miejscem na podanie wstrzyknięcia jest górna, zewnętrzna część uda.



Blokada
Bezpiec-
zeństwa
widoczna

Blokada
Bezpiec-
zeństwa
zwolniona

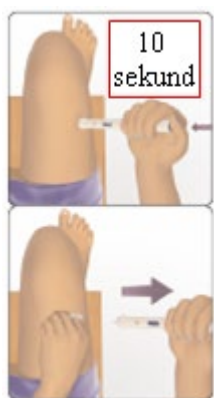
2 Przyłożyć wstrzykiwacz Avonex Pen do powierzchni skóry.

- Jedną ręką przytrzymać trzon wstrzykiwacza pod kątem prostym do miejsca wstrzyknięcia. Upewnić się, że okienka wstrzykiwacza są widoczne.

Uwaga: Nie nacisnąć zbyt wcześnie niebieskiego przycisku aktywacji.

- Mocno przycisnąć trzon wstrzykiwacza do powierzchni skóry, aby **zwolnić blokadę bezpieczeństwa**.
- Upewnić się, że blokada bezpieczeństwa została zwolniona. Mała prostokątna powierzchnia zniknie. Wstrzykiwacz Avonex Pen jest teraz gotowy do podania wstrzyknięcia.

Uwaga: Nadal trzymać wstrzykiwacz mocno przyciśnięty do powierzchni skóry.



3 Podanie wstrzyknięcia

- Kciukiem nacisnąć niebieski przycisk aktywacji, aby rozpocząć podawanie wstrzyknięcia.**

Będzie słycać kliknięcie oznaczające rozpoczęcie wstrzykiwania. **Nie odrywać wstrzykiwacza od powierzchni skóry.**

- Nadal trzymać wstrzykiwacz przyciśnięty do powierzchni skóry i powoli odliczać **pełnych 10 sekund**.
- Po 10 sekundach prostym ruchem oderwać wstrzykiwacz, aby usunąć igłę z miejsca podania wstrzyknięcia.
- Uciskać miejsce wstrzyknięcia przez kilka sekund. Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy ją zetrzeć.

4 Potwierdzenie wykonania wstrzyknięcia

- Sprawdzić okrągłe okienko.** Po podaniu całej dawki okienko zmieni barwę na **żółtą**.
- Nie używać ponownie wstrzykiwacza Avonex Pen. Jest on przeznaczony wyłącznie do **jednorazowego użytku**.





5 Utylizacja

- Oslonę wstrzykiwacza położyć na płaskiej, twardej powierzchni.

Uwaga: **Nie należy trzymać osłony wstrzykiwacza.**

Istnieje możliwość zranienia się igłą.

- Igłę należy włożyć bezpośrednio do osłony wstrzykiwacza.
- **Należy mocno** wcisnąć wstrzykiwacz w osłonę, aż do usłyszenia kliknięcia oznaczającego zabezpieczenie igły. Konieczne może być użycie obu rąk. Gdy wstrzykiwacz jest zabezpieczony, nie występuje ryzyko zranienia.
- Należy właściwie utylizować odpady. Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni wyjaśnić, w jaki sposób dokonać utylizacji zużytego wstrzykiwacza Avonex Pen, na przykład wrzucając go do pojemnika na zużyte igły. Należy zawsze przestrzegać lokalnych przepisów.