

Avonex[®]

M R F_f

Biogen Sweden

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 mikrogram/0,5 ml
(Klar och färglös)

Interferoner

Aktiv substans:

Interferon beta-1a

ATC-kod:

L03AB07

Läkemedel från Biogen Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2022.

Indikationer

AVONEX är indicerat hos vuxna för behandling av:

- Patienter som diagnostiserats med multipel skleros (MS), fortlöpande i skov. I kliniska prövningar karakteriserades detta av två eller flera akuta exacerbationer (skov) under föregående treårsperiod utan tecken på kontinuerlig progression mellan skoven; AVONEX fördröjer utvecklingen av invaliditet och minskar frekvensen av skov.
- Patienter som har upplevt en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess om den är allvarlig nog att motivera behandling med intravenösa kortikosteroider, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv MS (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandlingen med AVONEX skall avbrytas hos patienter som utvecklar progressiv MS.

Kontraindikationer

- Patienter som tidigare drabbats av överkänslighet mot naturligt eller rekombinant β -interferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med aktuell svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Dosering

Behandlingen bör inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av sjukdomen.

Dosering

Vuxna: Den rekommenderade dosen för behandling av MS förlöpande i skov är 30 mikrogram (0,5 ml lösning) injicerat intramuskulärt (i m.) en gång per vecka (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Ingen ytterligare behandlingseffekt har visats genom att administrera en högre dos (60 mikrogram) en gång i veckan.

Titring: För att hjälpa patienter att minska incidensen och allvarlighetsgraden av influensaliknande symtom (se avsnitt Biverkningar) kan titring utföras vid behandlingens inledning.

Titring med användning av den förfyllda sprutan kan ske genom att behandlingen inleds med stegvisa ökningar om 1/4 dos per vecka så att full dos (30 mikrogram/vecka) uppnås i den fjärde veckan.

Ett alternativt titringsschema är att inleda behandlingen med cirka 1/2 dos AVONEX en gång per vecka innan man ökar till full dos. För att erhålla adekvat effekt bör en dos på 30 mikrogram en gång per vecka uppnås och upprätthållas efter den inledande titringsperioden.

Titringssatsen AVOSTARTCLIP är utformad enbart för att användas med den förfyllda sprutan. Den kan användas för att uppnå ökningarna om 1/4 eller 1/2 dos. Varje AVOSTARTCLIP får endast användas en gång och ska sedan kasseras tillsammans med eventuella rester av AVONEX i sprutan.

Före injektion och under 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att lindra influensaliknande symtom i samband med AVONEX-behandlingen. Sådana symtom är vanliga under de första behandlingsmånaderna. Före injektion och under 24 timmar efter varje injektion rekommenderas ett antipyretiskt analgetikum för att lindra influensaliknande symtom i samband med AVONEX behandlingen. Sådana symtom är vanliga under de första behandlingsmånaderna.

Pediatrisk population: Säkerhet och effekt för AVONEX hos barn och ungdomar från 10 till 18 år har ännu inte fastställts helt. Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar och Farmakodynamiska egenskaper men ingen doseringsrekommendation kan fastställas

Säkerhet och effekt för AVONEX hos barn under 10 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre: Kliniska studier omfattade inte ett tillräckligt stort antal patienter som var 65 år och äldre för att avgöra om de ger ett annat svar på läkemedlet än yngre patienter. Baserat på eliminerings sättet för den aktiva substansen finns det dock inte några teoretiska skäl till att någon dosjustering skulle erfordras hos äldre.

Administreringssätt

Det intramuskulära injektionsstället skall varieras från vecka till vecka (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Läkare kan förskriva en 25 mm, 25G injektionsnål till patienter för vilka en sådan nål är lämplig för administrering av en intramuskulär injektion.

Det är för närvarande inte känt hur länge patienter skall behandlas. Patienter skall utvärderas kliniskt efter två års behandling och längre tids behandling skall beslutas på individuell basis av den behandlande läkaren. Behandlingen bör avbrytas om patienten utvecklar kronisk progressiv MS.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckningsnummer dokumenteras.

AVONEX bör ges med försiktighet till patienter med tidigare eller aktuella depressiva tillstånd, speciellt till sådana med självmordstankar i anamnesen (se avsnitt Kontraindikationer). Det är känt att depression och självmordstankar uppträder i ökad frekvens i patientpopulationen med multipel skleros och i samband med interferonanvändning. Patienter skall tillrådas att omedelbart informera förskrivande läkare om eventuella symtom på depression och/eller självmordstankar.

Patienter som uppvisar depression skall under behandlingen noga övervakas och behandlas på lämpligt sätt. Upphörande av AVONEX-behandlingen bör övervägas (se även avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar).

AVONEX skall ges med försiktighet till patienter med tidigare krampsjukdom, till patienter som behandlas med antiepileptika, speciellt om epilepsin ej kontrolleras på ett adekvat sätt med antiepileptika (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar).

Försiktighet bör iakttas och noggrann uppföljning övervägas vid administrering av AVONEX till patienter med starkt nedsatt njur och leverfunktion samt till patienter med allvarlig myelosuppression.

Trombotisk mikroangiopati (TMA): Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Avonex rekommenderas.

Nefrotiskt syndrom: Fall av nefrotiskt syndrom med olika bakomliggande njursjukdomar inklusive fokal segmentell glomerulonekros (FSGS), kollapsande variant, minimal change disease (MCD), membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulopati (MGN) har rapporterats under behandling med interferon beta-produkter. Händelser har rapporterats vid olika tidpunkter under behandling och kan uppkomma efter flera års behandling med interferon beta. Regelbunden övervakning

av tidiga tecken eller symtom, t.ex. ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter med högre risk för njursjukdom. Snabbt insatt behandling av nefrotiskt syndrom krävs och utsättning av behandlingen med Avonex bör övervägas.

Leverskada med förhöjda leverenzymnivåer i serum, hepatit, autoimmun hepatit och leversvikt har rapporterats med interferon beta vid klinisk användning (se avsnitt Biverkningar). I vissa fall har dessa reaktioner förekommit vid närvaro av andra läkemedel som associeras med leverskada. Potentialen för additiva effekter från flera läkemedel eller andra hepatotoxiska medel (t ex alkohol) är inte fastställd. Tecken på leverskada hos patienter bör monitoreras och försiktighet iakttas när interferoner används samtidigt med andra läkemedel associerade med risk för leverskada.

Patienter med hjärtsjukdomar, såsom angina, kronisk hjärtinsufficiens eller arytmier bör övervakas noggrant med avseende på eventuell försämring av deras kliniska tillstånd under behandlingen med AVONEX. Influensaliknande symtom i samband med AVONEX-behandling kan öka belastningen hos patienter med underliggande hjärtbesvär.

Avvikande laboratorievärden förekommer vid användning av interferoner. Förutom de vanliga laboratorieprover som behövs för övervakning av patienter med MS rekommenderas därför att man under behandling med AVONEX gör fullständig blodstatus, differentialräkning av leukocyter, trombocyträkning och andra kemiska tester inklusive leverfunktionstester. Patienter med myelosuppression kan behöva extra intensiv kontroll av blodstatus, inklusive differentialräkning och trombocyträkning.

Patienter kan utveckla antikroppar mot AVONEX. Hos vissa av dessa patienter reducerar antikropparna aktiviteten av interferon beta 1a *in vitro* (neutraliserande antikroppar). Neutraliserande antikroppar är associerade med en reduktion av de biologiska effekterna av AVONEX *in vivo* och kan potentiellt vara associerade med en reduktion av den kliniska effekten. Det har uppskattats att plattå för incidensen av antikropps bildning uppnås efter 12 månaders behandling. Nyligen genomförda kliniska studier på patienter som har behandlats upp till tre år med AVONEX tyder på att cirka 5% till 8% utvecklar neutraliserande antikroppar.

Användningen av varierande testmetoder för att spåra serumantikroppar mot interferoner begränsar möjligheten att jämföra antigenicitet mellan olika preparat.

Efter godkännandet för försäljning har fall av nekros vid injektionsstället rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

För att minimera risken för reaktioner vid injektionsstället ska patienten rekommenderas aseptisk injektionsteknik och byte av injektionsställe för varje dos.

Patientens rutin för självadministrering ska regelbundet ses över, särskilt vid reaktioner vid injektionsstället. Om patienten får sår eller sprickor i huden, som kan åtföljas av svullnad eller vätska från injektionsstället, ska patienten rekommenderas att tala med läkare. Huruvida behandlingen ska sättas ut efter ett enskilt nekrosställe beror på nekrosens omfattning. Hos patienter som fortsätter behandlingen med AVONEX efter nekros på injektionsstället ska administrering av AVONEX i det drabbade området undvikas tills det har läkt helt. Om det uppstår flera lesioner ska injektionsstället bytas eller behandlingen sättas ut tills lesionerna har läkt.

Interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts på människa.

Interaktionen mellan AVONEX och kortikosteroider eller kortikotropin (ACTH) har inte studerats systematiskt. De kliniska studierna indikerar att patienter med MS kan erhålla AVONEX och kortikosteroider eller ACTH under skov.

Interferoner kan reducera aktiviteten av cytokrom P450-beroende enzymer i levern hos människor och djur. Effekten av en hög dos AVONEX på P450 beroende metabolism hos apor har studerats och inga förändringar av leverns metaboliska kapacitet har observerats. Försiktighet skall iakttas när AVONEX ges i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som till stor del är beroende av det hepatiska cytokrom P450 systemet för elimination, t ex vissa klasser av antiepileptika och antidepressiva.

Graviditet

En stor mängd data (fler än 1 000 graviditetsresultat) från register och erfarenheter efter marknadsföringsgodkännande indikerar inte någon ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för interferon beta före befruktning eller exponering under graviditetens första trimester . Exponeringstiden under första trimestern är dock osäker eftersom data samlades in då interferon beta var kontraindicerat under graviditet och behandlingen avbröts troligen när graviditet upptäcktes och/eller bekräftades. Erfarenhet vid exponering under andra och tredje trimestern är mycket begränsad.

Baserat på data från djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter) finns det en möjlig, ökad risk för spontanabort.

Risken för spontanabort hos gravida kvinnor som exponeras för interferon beta kan inte adekvat utvärderas baserat på nuvarande tillgängliga uppgifter, men data tyder än så länge inte på någon ökad risk.

Användning av Avonex kan övervägas under graviditet om det är kliniskt motiverat.

Amning

Begränsad information om överföring av interferon beta-1a till bröstmjolk, tillsammans med de kemiska/fysiologiska egenskaperna hos interferon beta, tyder på att nivåerna av interferon beta-1a som utsöndras i bröstmjolk är försumbara. Inga skadliga effekter förväntas på det ammade nyfödda/spädbarnet.

Avonex kan användas under amning.

Fertilitet

Fertilitets och utvecklingsstudier på rhesusapor har gjorts med en besläktad form av interferon beta-1a. Vid mycket höga doser har anovulatoriska och abortframkallande effekter observerats hos försöksdjuren. Ingen information finns beträffande effekten av interferon beta-1a på manlig fertilitet.

Trafik

Inga studier av effekterna hos AVONEX på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. CNS relaterade biverkningar kan hos känsliga patienter till viss del påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Den vanligaste biverkningen vid AVONEX behandling är influensaliknande symtom. De vanligaste rapporterade influensaliknande symtomen är myalgi, feber, frossa, svettning, asteni, huvudvärk och illamående. När titrering av AVONEX sker vid inledningen av behandlingen har det visat sig att de

influensaliknande symtomen minskar i allvarlighetsgrad och incidens. Influensaliknande symtom tenderar att vara mest framträdande under behandlingens inledning och minskar i frekvens vid fortsatt behandling.

Övergående neurologiska symtom som kan efterlikna MS exacerbationer kan inträffa efter injektioner. Övergående hypertoniepisoder och/eller svår muskelsvaghet som förhindrar frivilliga rörelser kan när som helst inträffa under behandlingen. Dessa episoder har begränsad varaktighet, är temporärt relaterade till injektionerna och kan återkomma vid efterföljande injektioner. I vissa fall associeras dessa symtom med influensaliknande symtom.

Biverkningsfrekvensen uttrycks i patientår enligt följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$ patientår);
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$ patientår);
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ patientår);
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ patientår);
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$ patientår);
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Patienttid är summan av de enskilda tidsenheter som patienten i studien exponerats för Avonex innan patienten erfar biverkningen. Till exempel kan 100 personår observeras hos 100 patienter som behandlats under ett år eller hos 200 patienter som behandlats under ett halvår.

Biverkningar som påvisats vid studier (kliniska prövningar och empiriska studier, med en uppföljningsperiod som sträcker sig från två till sex år) och andra biverkningar som anmälts vid bruk, med okänd frekvens, anges i tabellen nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Undersökningar	
vanliga	minskat lymfocytantal, minskat antal vita blodkroppar, minskat neutrofilantal, minskat hematokritvärde, förhöjt kalium i blodet, förhöjt kväveurea i blodet
mindre vanliga	minskat antal trombocyter
ingen känd frekvens	viktminskning, viktökning, onormala leverfunktionstest
Hjärtat	
ingen känd frekvens	
*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i> .	
¹ Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abscess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.	
² Frekvensen är högre i början av behandlingen.	
³ En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.	

	kardiomyopati, kronisk hjärtinsufficiens (se avsnitt Varningar och försiktighet), palpitation, arytm, takykardi
Blodet och lymfsystemet	
<i>ingen känd frekvens</i>	pancytopeni, trombocytopeni
<i>sällsynta</i>	trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom.*
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>mycket vanliga</i>	huvudvärk ²
<i>vanliga</i>	muskelspasticitet, hypoestesi
<i>ingen känd frekvens</i>	neurologiska symtom, synkope ³ , hypertoni, yrsel, parestesi, kramper, migrän
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>vanliga</i>	rinorré
<i>sällsynta</i>	dyspné
<i>ingen känd frekvens</i>	pulmonell arteriell hypertension [†]
Magtarmkanalen	
<i>vanliga</i>	kräkningar, diarré, illamående ²
Hud och subkutan vävnad	
<i>vanliga</i>	utslag, ökad svettning, kontusion
<i>mindre vanliga</i>	alopeci
<i>ingen känd frekvens</i>	angioödem, pruritus, vesikulära utslag, urtikaria, försämring av psoriasis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>vanliga</i>	muskelkramp, nacksmärta, myalgi ² , artralgi, smärta i extremiteter, ryggont, muskelstelhet, muskuloskeletal stelhet
<i>ingen känd frekvens</i>	systemisk lupus erytematosus, muskelsvaghet, artrit
Njurar och urinvägar	
<i>sällsynta</i>	nefrotiskt syndrom, glomerulonekros (se avsnitt Varningar och försiktighet "Varningar och försiktighet")
Endokrina systemet	
*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i> .	
¹ Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abscess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.	
² Frekvensen är högre i början av behandlingen.	
³ En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.	

<i>ingen känd frekvens</i>	hypotyreoidism, hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	
<i>vanliga</i>	anorexi
Infektioner och infestationer	
<i>ingen känd frekvens</i>	abscess vid injektionsstället ¹
Blodkärl	
<i>vanliga</i>	rodnad
<i>ingen känd frekvens</i>	vasodilatation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>mycket vanliga</i>	influenسالika symtom, pyrexia ² , frossa ² , svettningar ²
<i>vanliga</i>	smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, blåmärke vid injektionsstället, asteni ² , smärta, trötthet ² , olust, nattsvettning
<i>mindre vanliga</i>	sveda vid injektionsstället
<i>ingen känd frekvens</i>	reaktion vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, cellulit vid injektionsstället ¹ , nekros vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, bröstsmärta
Immunsystemet	
<i>ingen känd frekvens</i>	anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock, överkänslighet (angioödem, dyspné, urtikaria, utslag, kliande utslag)
Lever och gallvägar	
<i>ingen känd frekvens</i>	leversvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet), hepatit, autoimmun hepatit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	metrorragi, menorragi
Psykiska störningar	
<i>vanliga</i>	depression, (se avsnitt Varningar och försiktighet), insomni
<i>ingen känd frekvens</i>	själv mord, psykos, oro, förvirring, emotionell labilitet
*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt Varningar och försiktighet) †Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i>. ¹Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abscess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats. ²Frekvensen är högre i början av behandlingen. ³En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.	

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Pediatrisk population

Begränsade data från litteratur, kliniska prövningar och erfarenhet efter godkännande för försäljning tyder på att säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar från 10 till under 18 år som behandlas med AVONEX 30 mikrogram i.m. en gång per vecka överensstämmer med den som ses hos vuxna.

Säkerhetsinformationen som erhöles från användning av AVONEX som aktiv komparator i en 96 veckor lång öppen, randomiserad prövning med pediatrika patienter med recidiverande remitterande multipel skleros i åldern 10 till under 18 år (endast 10 % av populationen var < 13 år) visar att i AVONEX-gruppen (n = 72) rapporterades följande biverkningar, som är vanliga i den vuxna populationen, som mycket vanliga i den pediatrika populationen: myalgi, smärta i extremitet, trötthet och artralgi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Om detta trots allt skulle inträffa bör patienten läggas in för observation och lämplig understödjande behandling sättas in.

Farmakodynamik

Interferoner tillhör en grupp naturligt förekommande proteiner som produceras av eukaryota celler som svar på virusinfektion och andra biologiska inducerare. Interferoner är cytokiner som förmedlar antivirala, antiproliferativa och immunmodulerande aktiviteter. Tre större grupper av interferoner kan urskiljas: alfa, beta och gamma. Interferon alfa och beta klassificeras som typ I interferoner och interferon gamma är ett typ II interferon. Dessa interferoner har överlappande men klart särskiljande biologiska effekter. De kan också skilja sig åt med avseende på i vilka celler syntesen äger rum.

Interferon beta produceras av olika celltyper, bland andra fibroblaster och makrofager. Naturligt interferon beta och AVONEX (interferon beta-1-a) är glykosylerade och har ett enda kvävebundet kolhydratkomplex. Glykosylering av andra proteiner har visats påverka deras stabilitet, aktivitet, biodistribution och halveringstid i blodet. De effekter av interferon beta som är beroende av glykosylering är emellertid inte fullständigt klarlagda.

Verkningsmekanism

AVONEX utövar sin biologiska effekt genom bindning till specifika receptorer på ytan i humanceller. Denna bindning initierar en komplex kaskad av intracellulära förlopp som resulterar i en mängd

interferoninducerade genprodukter och markörer. Dessa omfattar MHC klass I, Mx protein, 2'/5' oligoadenylatsyntetas, beta-2-mikroglobulin och neopterin. Några av dessa produkter har kunnat mätas i serum och cellfraktioner från blod som samlats från patienter behandlade med AVONEX. Efter en intramuskulär injektion av AVONEX kvarstår förhöjda serumnivåer av dessa produkter under minst fyra dagar och upp till en vecka.

Huruvida effekterna av AVONEX vid behandling av MS medieras som ovan beskrivits är inte känt då patofysiologin för MS är oklar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av frystorkat AVONEX påvisades i en placebo-kontrollerad studie med 301 patienter (AVONEX, n=158; placebo, n=143) med MS förlöpande i skov karakteriserad av minst 2 exacerbationer (skov) under de 3 föregående åren eller minst en exacerbation (skov) per år innan studiestart då durationen av sjukdomen var mindre än 3 år. Patienter med ett EDSS-värde mellan 1,0 och 3,5 vid studiestart inkluderades i den kliniska studien. Beroende på studiens uppläggning följdes patienterna under varierande tidsperioder. 150 AVONEX-behandlade patienter deltog under ett år i studien och åttiofem under två år. Den kumulativa andel patienter som i studien utvecklade progredierande funktionsnedsättning (enligt Kaplan Meiers livstabellanalys) efter två år var 35% för placebobehandlade patienter och 22% för AVONEX-behandlade patienter. Funktionsnedsättningen definieras som en ökning, enligt skalan Expanded Disability Status Scale (EDSS), med 1,0 punkt bibehållen under minst sex månader. Man visade också en minskning med en tredjedel i den årliga recidivfrekvensen. Denna senare kliniska effekt observerades efter mer än ett års behandling.

En dubbelblind randomiserad dosjämförande studie med 802 patienter med skovvis förlöpande MS (AVONEX 30 mikrogram n=402, AVONEX 60 mikrogram n=400) visade inte någon signifikant skillnad eller trend mellan 30 mikrogram och 60 mikrogramsdoserna av AVONEX med avseende på kliniska parametrar eller allmänna MRI-parametrar.

Effekterna av AVONEX vid behandling av MS påvisades i en randomiserad dubbelblind studie med 383 patienter (AVONEX n=193, placebo n=190) med en enda demyeliniseringsepisod i samband med minst två kompatibla hjärn-MRI-lesioner. En minskning av risken att uppleva ytterligare en episod noterades i gruppen som behandlades med AVONEX. En effekt på MRI-parametrarna sågs också. Beräknad risk för en andra episod var 50% inom tre år och 39% inom två år i placebogruppen och 35% (tre år) och 21% (två år) i AVONEX-gruppen. I en post-hoc-analys uppvisade de patienter som hade en baslinje-MRT med minst en kontrastladdande lesion och nio T2-lesioner en 2-årsrisk att drabbas av en andra episod på 56% i placebogruppen och 21 % i den AVONEX-behandlade gruppen. Effekten av tidig behandling med AVONEX är dock okänd också i denna högriskundergrupp eftersom studien huvudsakligen gick ut på att utvärdera tiden fram till den andra episoden istället för sjukdomens långtidsutveckling. För närvarande finns det dessutom ingen väletablerad definition på en högriskpatient även om en mer försiktig inställning är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid den första MRI-undersökningen och minst en ny T2- eller en ny kontrastladdande lesion på den uppföljande undersökningen minst tre månader efter den första. I alla händelser bör behandling endast övervägas för patienter som klassificerats vara högriskpatienter.

Pediatrisk population

Begränsade data om effekt/säkerhet av AVONEX 15 mikrogram i en gång per vecka (n=8) jämfört med ingen behandling (n=8), med en uppföljningstid på 4 år, visade resultat jämförbara med resultat för vuxna.

EDSS-värdena ökade dock i den behandlade gruppen under uppföljningsperioden på 4 år, vilket tyder på sjukdomsprogression. Ingen direkt jämförelse med nuvarande rekommenderad dos för vuxna finns tillgänglig.

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning undersöktes som aktiv komparator i två kontrollerade kliniska prövningar hos pediatrika patienter i åldern 10 till under 18 år med recidiverande remitterande multipel skleros (se avsnitt Dosering och administreringssätt).

I en öppen, randomiserad prövning med aktiv kontroll randomiserades 150 deltagare 1:1 till behandling med dimetylfumarat, 240 mg två gånger dagligen oralt, eller AVONEX, 30 mikrogram som intramuskulär injektion (i.m.) en gång per vecka i 96 veckor.

I ITT-populationen (intent-to treat) resulterade behandling med dimetylfumarat i en högre andel patienter utan nya eller nyligen förstörade hyperintensiva T2-lesioner vid vecka 96 jämfört med de som fick behandling med AVONEX (12,8 % vs. 2,8 %).

I en dubbelblind, dubbel-dummy-studie med aktiv kontroll randomiserades 215 deltagare till antingen oral fingolimod (0,5 mg en gång dagligen eller 0,25 mg en gång dagligen för patienter som väger ≤ 40 kg) eller AVONEX 30 mikrogram i.m. en gång i veckan i upp till 24 månader.

Det primära effektmåttet, årlig återfallsfrekvens (ARR) vid vecka 96, var signifikant lägre hos patienter som behandlades med fingolimod (0,122) jämfört med patienter som fick AVONEX (0,675). Detta ger en relativ minskning av ARR på 81,9 % ($p < 0,001$).

Totalt sett överensstämde säkerhetsprofilen hos patienter som fick AVONEX i de två kliniska prövningarna kvalitativt med den som tidigare observerats hos vuxna patienter.

Farmakokinetik

Den farmakokinetiska profilen för AVONEX har studerats indirekt med en analysmetod som mäter antiviral aktivitet av interferon. Denna analysmetod är begränsad då den är känslig för interferon men saknar specificitet för interferon beta. Alternativa analysmetoder är inte tillräckligt känsliga.

Efter intramuskulär administrering av AVONEX uppnås maximal antiviral aktivitet 5–15 timmar efter given dos och avtar med en halveringstid på cirka 10 timmar. Med korrigering för absorptionshastigheten från injektionsstället är den beräknade biotillgängligheten cirka 40%. Den beräknade biotillgängligheten är större utan sådana korrigeringar. Subkutan administrering kan inte ersätta intramuskulär administrering.

Prekliniska uppgifter

Karcinogenicitet: Uppgifter om karcinogenicitet för interferon beta-1a från djur och människor saknas.

Kronisk toxicitet: I en 26-veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering på rhesusapa, med intramuskulär administrering en gång per vecka och i kombination med ett annat immunmodulerande agens (en monoklonal antikropp mot CD40-liganden), kunde ej något immunsvaret mot interferon beta 1a eller några tecken på toxicitet påvisas.

Lokal tolerans: Intramuskulär irritation har inte noterats hos djur efter upprepad administrering på samma injektionsställe.

Mutagenicitet: Begränsade men relevanta mutagenicitetstester har utförts. Dessa resultat är negativa.

Nedsatt fertilitet: Fertilitets- och utvecklingsstudier på rhesusapor har gjorts med en besläktad form av interferon beta-1a. Vid mycket höga doser har anovulatoriska och abortframkallande effekter observerats hos försöksdjuren. Likartade dosrelaterade effekter har också observerats med andra former av alfa och beta interferoner. Inga teratogena effekter eller effekter på fosterutvecklingen har observerats men den tillgängliga informationen om effekter av interferon beta 1a under peri- och postnatalperioderna är begränsad.

Ingen information finns beträffande effekten av interferon beta 1a på manlig fertilitet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje förfylld spruta med 0,5 ml innehåller 30 mikrogram (6 miljoner IE) interferon beta-1a.

Koncentrationen är 30 mikrogram per 0,5 ml.

Om man använder WHO:s (World Health Organisation) standard, International Standard for Interferon, innehåller 30 mikrogram AVONEX 6 miljoner IE antiviral aktivitet. Aktiviteten mot andra standarder är inte känd.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat

Ättiksyra, koncentrerad

Argininhydroklorid

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Interferon beta-1a

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

FÅR EJ FRYSAS.

Avonex kan förvaras i rumstemperatur (mellan 15 °C och 30 °C) i upp till en vecka.

Förvaras i originalförpackningen (försluten plastbehållare). Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

AVONEX tillhandahålles som injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta som är färdig att användas.

Efter det att AVONEX i förfylld spruta tagits ut ur kylan, bör den tempereras till rumstemperatur (15 °C–30 °C) cirka 30 minuter.

Använd inte externa värmekällor som t.ex. varmt vatten för att värma upp AVONEX 30 mikrogram injektionsvätska, lösning.

Om injektionsvätskan innehåller några partiklar eller är annat än klar och färglös får sprutan inte användas. Injektionsnål för intramuskulär injektion medföljer. Injektionsvätskan innehåller inte något konserveringsmedel. En förfylld spruta med AVONEX innehåller endast en dos. Kassera eventuellt överbliven lösning i en förfylld spruta.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 mikrogram/0,5 ml Klar och färglös
4 x 0,5 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 mikrogram/0,5 ml