

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

AVONEX 30 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i förfylld penna.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld penna för engångsbruk innehåller 30 mikrogram (6 miljoner IE) interferon-beta-1a i 0,5 ml lösning. 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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld penna.
Klar och färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVONEX är indicerat 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 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna: Den rekommenderade dosen för behandling av MS fortlöpande i skov är 30 mikrogram (0,5 ml lösning) injicerat intramuskulärt (i m.) en gång per vecka (se avsnitt 6.6). 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 4.8) kan titring utföras vid behandlingens inledning. Titring med användning av BIOSET eller 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 titreringsschema 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 titreringsperioden.

Patienter som inleder AVONEX-behandling med den förfyllda sprutan kan börja använda AVONEX PEN när de kommit upp i en hel dos.

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.

Pediatrik population: Säkerhet och effekt för AVONEX hos ungdomar mellan 12 och 16 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Säkerhet och effekt för AVONEX hos barn under 12 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 elimineringsättet för den aktiva substansen finns det dock inte några teoretiska skäl till att någon dosjustering skulle erfordras hos äldre.

Administreringsätt

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.

AVONEX PEN är en förfylld penna för engångsbruk. Pennan ska endast användas efter adekvat träning.

Rekommenderat injektionsställe för intramuskulär injektion med AVONEX PEN är övre delen av lårets utsida. Injektionsstället ska varieras varje vecka.

Följ anvisningarna i bipacksedeln för administrering av AVONEX med AVONEX PEN.

4.3 Kontraindikationer

- Patienter som tidigare drabbats av överkänslighet mot naturligt eller rekombinant β -interferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med aktuell svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

AVONEX bör ges med försiktighet till patienter med tidigare eller aktuella depressiva tillstånd, speciellt till sådana med självmordstankar i anamnesen (se avsnitt 4.3). 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 4.3 och 4.8).

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 4.5 och 4.8).

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.

Lever-skada med förhöjda leverenzymnivåer i serum, hepatit, autoimmun hepatit och leversvikt har rapporterats med interferon beta vid klinisk användning (se avsnitt 4.8). I vissa fall har dessa reaktioner förekommit vid närvaro av andra läkemedel som associeras med lever-skada. Potentialen för additiva effekter från flera läkemedel eller andra hepatotoxiska medel (t ex alkohol) är inte fastställd. Tecken på lever-skada hos patienter bör monitoreras och försiktighet iakttas när interferoner används samtidigt med andra läkemedel associerade med risk för lever-skada.

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 platån 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 iaktas 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 5.3) 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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 4.8).

4.8 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
<i>mindre vanliga</i>	minskat antal trombocyter
<i>ingen känd frekvens</i>	viktminskning, viktökning, onormala leverfunktionstest
Hjärtat	
<p>*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4) †Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i>.</p> <p>¹Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abscess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.</p> <p>²Frekvensen är högre i början av behandlingen.</p> <p>³En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.</p>	

<i>ingen känd frekvens</i>	kardiomyopati, kronisk hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.4), 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>	muskelpasticitet, hypoestesi
<i>ingen känd frekvens</i>	neurologiska symtom, synkope ³ , hypertoni, yrsel, parestesi, kramper, migrän
<p>*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4) †Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i>.</p> <p>¹Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abcess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.</p> <p>²Frekvensen är högre i början av behandlingen.</p> <p>³En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.</p>	

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,
<p>*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4)</p> <p>†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i>.</p> <p>¹Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abscess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.</p> <p>²Frekvensen är högre i början av behandlingen.</p> <p>³En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.</p>	

	muskelstelhet, muskuloskeletal stelhet
<i>ingen känd frekvens</i>	systemisk lupus erytematosus, muskelsvaghet, artrit
Njurar och urinvägar	
sällsynta	nefrotiskt syndrom, glomerulonekros (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet")
Endokrina systemet	
<i>ingen känd frekvens</i>	hypotyreoidism, hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	
<i>vanliga</i>	anorexi
Infektioner och infestationer	
<i>ingen känd frekvens</i>	abcess vid injektionsstället ¹
Blodkärl	
<i>vanliga</i>	rodnad
<p>*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4)</p> <p>†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i>.</p> <p>¹Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abcess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.</p> <p>²Frekvensen är högre i början av behandlingen.</p> <p>³En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.</p>	

<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

*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4)

†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan *Pulmonell arteriell hypertoni*.

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.

Immunsystemet	
<i>ingen känd frekvens</i>	anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock, överkänslighet (angiödem, dyspné, urtikaria, utslag, kliande utslag)
Lever och gallvägar	
<i>ingen känd frekvens</i>	leversvikt (se avsnitt 4.4), hepatit, autoimmun hepatit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	metrorragi, menorragi
Psykiska störningar	
<i>vanliga</i>	depression, (se avsnitt 4.4), insomnia
<i>ingen känd frekvens</i>	själv mord, psykos, oro, förvirring, emotionell labilitet
<p>*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4)</p> <p>†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan <i>Pulmonell arteriell hypertoni</i>.</p> <p>¹Reaktioner vid injektionsstället som t ex smärta, inflammation och mycket sällsynt fall av abcess eller cellulit som kan kräva kirurgiskt ingrepp har rapporterats.</p> <p>²Frekvensen är högre i början av behandlingen.</p> <p>³En synkopeepisod kan inträffa efter AVONEX-injektion, vanligtvis som en enstaka händelse, normalt framträdande i början av behandlingen och inte återkommande vid efterföljande injektioner.</p>	

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.

Pediatrik population

Begränsade publicerade data tyder på att säkerhetsprofilen hos ungdomar från 12 till 16 år som behandlas med AVONEX 30 mikrogram i m en gång per vecka, liknar den som ses hos vuxna.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Interferoner, ATC-kod: L03 AB07.

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 livstabellsanalys) 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.

Pediatrik population

Begränsade data om effekt/säkerhet av AVONEX 15 mikrogram i m 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 absorptions hastigheten från injektionsstället är den beräknade biotillgängligheten cirka 40%. Den beräknade biotillgängligheten är större utan sådana korrigeringar. Subkutan administrering kan inte ersätta intramuskulär administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 immunsvär mot interferon beta 1a eller några tecken på toxicitet påvisas.

Lokal tolerans: Intramuskulär irritation har inte noterats hos djur efter upprepade 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.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat

Ättiksyra, koncentrerad

Argininhydroklorid

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

FÅR EJ FRYSAS.

AVONEX PEN är en förfylld spruta som innehåller AVONEX, och måste förvaras i kylskåp.

Om det inte finns något kylskåp tillgängligt kan AVONEX PEN förvaras i rumstemperatur (mellan 15°C och 30°C) i upp till en vecka.

Förvara AVONEX PEN i innerförpackningen. Ljuskänsligt (se avsnitt 6.5).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förfylld spruta med AVONEX inuti en fjäderdriven injiceringspenna för engångsbruk som kallas AVONEX PEN. Sprutan inuti pennan är en förfylld spruta om 1 ml. Den är tillverkad av glas (typ I), med en manipuleringssäker skyddshatt och kolvpropp (bromobutyl). Sprutan innehåller 0,5 ml lösning.

Förpackningsstorlek: Varje AVONEX PEN för engångsbruk är förpackad i en enskild förpackning tillsammans med en injektionsnål och en pennhuv. AVONEX PEN finns i förpackningar om fyra och tolv styck.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Injektionsvätska, lösningen finns i en förfylld spruta inuti AVONEX PEN.

När AVONEX PEN har tagits ut från kylskåpet, ska den få värmas till rumstemperatur (15°C till 30°C) under cirka 30 minuter.

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

Varje förfylld penna för engångsbruk innehåller en dos AVONEX. Det går att se injektionslösningen genom ett ovalt fönster på AVONEX PEN. Injektionslösningen ska inte innehålla några partiklar och måste vara genomskinlig och färglös. I annat fall ska den förfyllda pennan inte användas. Injektionsnål medföljer. Lösningen innehåller inte något konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/033/005

EU/1/97/033/006

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 13 mars 1997

Förnyat godkännande: 13 mars 2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2019

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska
läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>.