1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a in 0,5 ml oplossing.

De concentratie is 30 microgram per 0,5 ml.

Op basis van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Internationale Standaard voor Interferon, heeft 30 microgram AVONEX een antivirale activiteit ter grootte van 6 miljoen IE. De activiteit op basis van andere standaarden is onbekend.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVONEX is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van

- Patiënten waarbij de diagnose relapsing multiple sclerose (MS) is gesteld. Tijdens klinisch onderzoek werd dit gekenmerkt door twee of meer acute exacerbaties (relapses) in de voorafgaande drie jaren zonder aanwijzingen voor continue progressie tussen de exacerbaties in; AVONEX vertraagt de progressie van invaliditeit en verlaagt de frequentie van exacerbaties.

- Patiënten die een enkele episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt als deze exacerbatie ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroïden te rechtvaardigen, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS (zie rubriek 5.1).

AVONEX dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie een progressieve vorm van MS ontstaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanvang van de behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Dosering

Volwassenen: De aanbevolen dosering voor de behandeling van in exacerbaties verlopende vormen van MS is 30 microgram (oplossing van 0,5 ml), eenmaal per week middels intramusculaire (IM) injectie toegediend (zie rubriek 6.6). Er is geen additioneel gunstig effect aangetoond bij toediening van een hogere dosis (60 microgram) eenmaal per week.

Titratie: Om patiënten te helpen de incidentie en de ernst van griepachtige symptomen (zie rubriek 4.8) te verminderen, kan titratie worden toegepast bij de start van een behandeling. Titratie bij gebruik van de voorgevulde spuit kan worden verkregen door de therapie te initiëren en de dosis te verhogen met ¼ dosis per week om zo de volledige dosis (30 microgram/week) te bereiken in de vierde week van de behandeling.

Een alternatief titratieschema kan worden verkregen door de therapie te starten met ongeveer ½ dosis AVONEX één keer per week voorafgaande aan de verhoging naar een volledige dosis. Om voldoende werkzaamheid te verkrijgen, dient men te komen tot een dosis van 30 microgram eenmaal per week en deze te behouden na de initiële titratieperiode.

Wanneer eenmaal de volledige dosis is bereikt, kunnen patiënten beginnen met het gebruik van de AVONEX PEN.

Voorafgaand aan de injectie en gedurende een periode van 24 uur na elke injectie, wordt geadviseerd een anti-pyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige symptomen te verminderen die geassociëerd zijn met het gebruik van AVONEX. Deze symptomen zijn meestal aanwezig gedurende de eerste paar maanden van de behandeling.

Pediatrische patiënten:
De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar zijn nog niet volledig vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen onder de 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen: Bij klinische studies zijn te weinig patiënten van 65 jaar en ouder geïncludeerd om vast te kunnen stellen of deze groep anders op AVONEX reageert dan jongere patiënten. Op basis van de wijze van klaring van de werkzame stof, zijn er echter geen theoretische redenen voor dosisaanpassing bij ouderen.

Wijze van toediening

Momenteel is het niet bekend hoe lang patiënten behandeld dienen te worden. Patiënten dienen na twee jaar behandeling klinisch te worden geëvalueerd en tot voortzetting van de behandeling dient door de behandelend arts op individuele basis te worden besloten. De behandeling dient te worden gestaakt wanneer de patiënt chronisch progressieve MS ontwikkelt.

AVONEX PEN is een voorgevulde pen, bestemd voor eenmalig gebruik, en mag alleen na gepaste training worden gebruikt.

De aanbevolen locatie voor intramusculaire injectie met de AVONEX PEN is de bovenste en buitenste dijbeenspier. De injectielocatie moet elke week worden gevarieerd.

Voor het toedienen van AVONEX met de AVONEX PEN moeten de instructies in de bijsluiter worden gevolgd.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een natuurlijk of recombinant interferon-ß of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een actuele ernstige depressie en/of suïcidale gedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

AVONEX dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een eerdere of actuele depressieve stoornis, met name bij die stoornissen met voorboden van suïcidale gedachten (zie rubriek 4.3). Het is bekend dat depressie en suïcidale gedachten in toenemende frequentie optreden bij patiënten met multiple sclerose en in samenhang met het gebruik van interferon. Aan patiënten moet worden geadviseerd symptomen van depressie en/of suïcidale gedachten onmiddellijk aan de voorschrijvend arts te melden.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen moeten tijdens de behandeling goed worden geobserveerd en waar nodig worden behandeld. Staken van de behandeling met AVONEX moet worden overwogen (zie ook de rubrieken 4.3 en 4.8).

AVONEX moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, bij patiënten die met anti-epileptica worden behandeld, met name indien de epilepsie niet afdoende kan worden gereguleerd met anti-epileptica (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden en nauwgezette observatie moet worden overwogen bij het toedienen van AVONEX aan patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie en aan patiënten met ernstige myelosuppressie.

Trombotische microangiopathie (TMA): bij gebruik van interferon bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt onmiddellijk staken van AVONEX aanbevolen.

Nefrotisch syndroom: gevallen van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder collaberende focale segmentale glomerulosclerose (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGN) zijn gemeld gedurende behandeling met interferon bèta-producten. Gevallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen voorkomen na vele jaren van behandeling met interferon bèta. Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen, zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie, wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met een hoger risico op nierziekte. Bij nefrotisch syndroom is een snelle behandeling vereist en het stopzetten van de behandeling met AVONEX dient te worden overwogen.

Bij het gebruik van interferon bèta is post-marketing leverbeschadiging gemeld, waaronder verhoogde leverenzymconcentraties in serum, hepatitis, auto-immuunhepatitis en leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen traden deze reacties op bij gebruik van andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging. Niet vastgesteld is wat het eventuele bijkomende effect is van meerdere geneesmiddelen of andere hepatotoxische middelen (zoals alcohol). Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor leverbeschadiging en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer interferonen gelijktijdig worden gebruikt met andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging.

Patiënten met hartziekten, zoals angina pectoris, decompensatio cordis of aritmieën, moeten goed worden geobserveerd om te beoordelen of hun klinische toestand verergert tijdens de behandeling met AVONEX. Griepachtige symptomen in verband met de AVONEX-behandeling kunnen belastend zijn voor patiënten met onderliggende cardiale problemen.

Het gebruik van interferonen kan gepaard gaan met afwijkende laboratoriumuitslagen. In aanvulling op de laboratoriumonderzoeken, die standaard nodig zijn bij de controle van patiënten met MS wordt daarom aanbevolen gedurende behandeling met AVONEX het aantal en type leukocyten, het aantal trombocyten en bloedchemie, waaronder leverfunctietesten, uit te voeren. Bij patiënten met myelosuppressie kan intensievere controle van het volledige bloedbeeld inclusief trombocytentelling nodig zijn.

Patiënten kunnen antilichamen tegen AVONEX ontwikkelen. De antilichamen van enkele van deze patiënten verminderen de activiteit in vitro van interferon bèta-1a (neutraliserende antilichamen). Neutraliserende antilichamen worden in verband gebracht met een vermindering van de biologische effecten in vivo van AVONEX en kunnen eventueel in verband worden gebracht met een verminderde klinische werkzaamheid. Bekend is dat de plateaufase voor de incidentie van antilichaamvorming wordt bereikt na 12 maanden behandeling. Recente klinische onderzoeken met patiënten die tot drie jaar zijn behandeld met AVONEX duiden erop dat ongeveer 5 % tot 8 % van de patiënten neutraliserende antilichamen ontwikkelt.

Het in gebruik zijn van verschillende testmethoden om antilichamen in het serum tegen interferonen te detecteren beperkt de mogelijkheid om de antigeniciteit van de diverse producten te vergelijken.

Bij postmarketingervaring zijn gevallen van necrose op de injectieplaats gemeld (zie rubriek 4.8).
Om het risico op reacties op de injectieplaats zo veel mogelijk te beperken, moet aan patiënten worden geadviseerd een aseptische techniek te gebruiken en de injectieplaats per dosis te roteren.

De werkwijze voor zelftoediening door de patiënt dient periodiek opnieuw te worden beoordeeld, met name als er zich reacties op de injectieplaats hebben voorgedaan. Indien er bij de patiënt enige vorm van huidbeschadiging optreedt, eventueel gepaard gaand met zwelling of lekken van vocht uit de injectieplaats, dient de patiënt te worden geadviseerd met zijn of haar arts te spreken. Of de therapie na één geval van necrose moet worden gestaakt, is afhankelijk van de mate van necrose. Bij patiënten die na necrose op de injectieplaats therapie met AVONEX blijven krijgen, mag AVONEX niet worden toegediend in het aangedane gebied tot dit volledig is genezen. Indien er meerdere laesies optreden, moet de injectieplaats worden veranderd of moet de therapie worden gestaakt tot genezing is opgetreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd bij de mens.

De interactie van AVONEX met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is niet systematisch onderzocht. De klinische studies duiden erop dat MS-patiënten tijdens exacerbaties gelijktijdig met AVONEX en corticosteroïden of ACTH kunnen worden behandeld.

Er is beschreven dat interferonen bij mensen en dieren de activiteit verminderen van enzymen die afhankelijk zijn van hepatisch cytochroom P450. Het effect van toediening van een hoge dosis AVONEX op het P450-afhankelijke metabolisme is bestudeerd bij apen en er werden geen veranderingen waargenomen in de metaboliserende capaciteit van de lever. Voorzichtigheid is geboden indien AVONEX wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die voor klaring grotendeels afhankelijk zijn van het hepatische cytochroom P450-systeem in de lever, bijv. sommige klassen anti-epileptica en antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid gegevens (resultaten van meer dan 1000 zwangerschappen), die uit registers en tijdens de postmarketingfase zijn verzameld, blijkt dat er geen toegenomen risico op ernstige congenitale afwijkingen is wanneer de moeder voor de conceptie of tijdens het eerste zwangerschapstrimester aan interferon bèta wordt blootgesteld. De duur van de blootstelling tijdens het eerste trimester is echter onduidelijk, omdat de gegevens werden verzameld in een periode waarin het gebruik van interferon bèta tijdens de zwangerschap was gecontra-indiceerd en de behandeling wellicht werd onderbroken zodra de zwangerschap werd vastgesteld en/of bevestigd. De ervaring met blootstelling tijdens het tweede en derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van gegevens uit onderzoeken met dieren (zie rubriek 5.3) is het risico op een spontane abortus mogelijk iets hoger. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan het risico op een spontane abortus bij zwangere vrouwen die aan interferon bèta zijn blootgesteld niet op een adequate manier worden geëvalueerd, maar uit de gegevens blijkt tot op heden geen verhoogd risico.

Indien dit klinisch nodig is, kan het gebruik van Avonex tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon bèta-1a in moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon bèta, duidt erop dat de hoeveelheden interferon bèta-1a die in de moedermelk worden uitgescheiden verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Avonex kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn vruchtbaarheids- en ontwikkelingsstudies met een verwante vorm van interferon bèta-1a uitgevoerd bij resusapen. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen (zie rubriek 5.3).
Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van AVONEX op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen kunnen bij daarvoor gevoelige patiënten geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De hoogste incidentie van bijwerkingen die samenhangen met de behandeling met AVONEX is gerelateerd aan griepachtige symptomen. De meest gerapporteerde griepachtige symptomen zijn spierpijn, koorts, koude rillingen, zweten, asthenie, hoofdpijn en misselijkheid. Titratie van AVONEX bij het begin van de behandeling heeft een reductie aangetoond in de ernst en incidentie van griepachtige symptomen. Deze griepachtige symptomen komen vooral bij aanvang van de behandeling voor en nemen bij voortzetting van de behandeling zowel in frequentie als in ernst af.

Na injecties kunnen neurologische symptomen van voorbijgaande aard optreden die op MS-exacerbaties lijken. Voorbijgaande episodes van hypertonie en/of ernstige spierzwakte die willekeurige bewegingen verhinderen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Deze episodes zijn van beperkte duur, in tijd gerelateerd aan de injecties en kunnen na volgende injecties weer optreden. In sommige gevallen gaan deze symptomen gepaard met griepachtige symptomen.

De frequentie van bijwerkingen wordt uitgedrukt in patiëntjaren en als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak (≥ 1/10 patiëntjaren);
Vaak (≥ 1/100, < 1/10 patiëntjaren);
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100 patiëntjaren);
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000 patiëntjaren);
Zeer zelden (< 1/10.000 patiëntjaren)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Patiënttijd is de som van individuele tijdseenheden die de patiënt in de studie is blootgesteld aan AVONEX voordat de bijwerking optrad. Zo kunnen 100 patiëntjaren worden waargenomen bij 100 patiënten die gedurende een jaar werden behandeld of bij 200 patiënten die gedurende een half jaar werden behandeld.

Bijwerkingen die in studies zijn vastgesteld (klinische studies en observationele studies, waarbij de follow-up-periode varieert van twee jaar tot zes jaar) en andere bijwerkingen die aan de hand van spontane meldingen uit de markt zijn vastgesteld, waarbij de frequentie onbekend is, worden in de tabel hieronder vermeld.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Onderzoeken	
vaak	verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagde hematocrietwaarde, verhoogde kaliumwaarde in bloed, verhoogde ureumstikstofwaarde in bloed
	verlaagd aantal trombocyten
soms	gewichtsverlies, gewichtstoename, leverfunctietests afwijkend
niet bekend	
Hartaandoeningen	
niet bekend	cardiomyopathie, decompensatio cordis (zie rubriek 4.4), palpitaties, aritmie, tachycardie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
niet bekend	pancytopenie, trombocytopenie
zelden	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom*
Zenuwstelselaandoeningen	
zeer vaak	hoofdpijn[2]
vaak	spasticiteit, hypo-esthesie
niet bekend	neurologische symptomen, syncope[3], hypertonie, duizeligheid, paresthesie, convulsies, migraine
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
vaak	rhinorrhoea
zelden	dyspnoe
niet bekend	pulmonale arteriële hypertensie†
Maagdarmstelselaandoeningen	
vaak	braken, diarree, misselijkheid[2]

Huid- en onderhuidaandoeningen	
vaak	uitslag, verhoogde transpiratie, contusie
soms	alopecia
niet bekend	angioneurotisch oedeem, pruritus, vesiculaire uitslag, urticaria, aggravatie van psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	spierkramp, nekpijn, myalgie[2], artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, spierstijfheid, skeletspierstijfheid
niet bekend	systemische lupus erythematosus, spierzwakte, artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
zelden	nefrotisch syndroom, glomerulosclerose (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen	
niet bekend	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak	anorexie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
niet bekend	abces op de injectieplaats[1]
Bloedvataandoeningen	
vaak	blozen
niet bekend	vasodilatatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
zeer vaak	griepachtige symptomen, pyrexie[2], koude rillingen[2], transpireren[2]
vaak	pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, bloeduitstorting op de injectieplaats, asthenie[2], pijn, vermoeidheid[2], malaise, nachtelijk transpireren
soms	branderig gevoel op de injectieplaats
niet bekend	reactie op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, cellulitis op de injectieplaats[1], necrose op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, pijn op de borst
Immuunsysteemaandoeningen	
niet bekend	anafylactische reactie, anafylactische shock, overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu, urticaria, uitslag, pruritische uitslag)
Lever- en galaandoeningen	
niet bekend	leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatitis, auto-immune hepatitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen *soms*	metrorragie, menorragie
Psychische stoornissen *vaak* *niet bekend*	depressie (zie rubriek 4.4), insomnia suicide, psychose, angst, verwarring, emotionele labiliteit

*Van toepassing op de gehele klasse van interferon bèta-producten (zie rubriek 4.4)
†Van toepassing op de gehele klasse van interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'

[1]Er zijn reacties op de injectieplaats gemeld, zoals pijn, ontsteking en in zeer zeldzame gevallen een abces of cellulitis waarbij een operatie noodzakelijk was.

[2]De frequentie van deze bijwerkingen is aan het begin van de behandeling hoger.

[3]Flauwvallen kan optreden na injectie met AVONEX; het betreft gewoonlijk een eenmalig verschijnsel dat over het algemeen optreedt aan het begin van de behandeling en niet terugkeert bij volgende injecties.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon bèta-producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens uit de literatuur, klinisch onderzoek en postmarketingervaring suggereren dat het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar die eenmaal per week AVONEX 30 microgram IM krijgen, overeenkomt met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien.

De veiligheidsinformatie die verkregen is tijdens het gebruik van AVONEX als een actieve comparator in een 96 weken durend, open-label, gerandomiseerd onderzoek bij pediatrische patiënten met relapsing remitting multiple sclerose in de leeftijd van 10 tot 18 jaar (met slechts 10 % van de totale onderzoekspopulatie < 13 jaar) toont dat in de AVONEX-groep (n=72) de volgende vaak voorkomende ongewenste voorvallen bij volwassen patiënten, zeer vaak werden gemeld bij pediatrische patiënten: myalgie, pijn in extremiteit, vermoeidheid en artralgie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Bij toediening van een overdosis moet de patiënt echter ter observatie worden opgenomen en een adequate ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: interferonen, ATC-code: L03 AB07.

Interferonen vormen een groep natuurlijk voorkomende eiwitten die door eukaryotische cellen worden geproduceerd in reactie op virale infecties of andere biologische stimuli. Interferonen zijn cytokinen die antivirale, antiproliferatieve en immunomodulerende activiteiten teweegbrengen. Er worden drie hoofdvormen van interferonen onderscheiden: alfa, bèta en gamma. De interferonen alfa en bèta worden geclassificeerd als Type I interferonen, terwijl interferon gamma een Type II interferon is. Deze interferonen vertonen elkaar overlappende maar duidelijk van elkaar te onderscheiden biologische activiteiten. Ook kan er verschil bestaan in hun cellulaire syntheseplaatsen.

Interferon bèta wordt door verschillende celtypen geproduceerd, waaronder fibroblasten en macrofagen. Natuurlijk interferon bèta en AVONEX (interferon bèta-1a) zijn geglycosyleerd en hebben één enkele N-gebonden complexe koolwaterstofgroep. Het is bekend dat glycosylering van andere eiwitten hun stabiliteit, activiteit, biologische verdeling en halfwaardetijd in bloed beïnvloeden. De effecten van interferon bèta die van glycosylering afhankelijk zijn, zijn echter nog niet volledig gedefinieerd.

Werkingsmechanisme

AVONEX oefent zijn biologische werking uit door zich te binden aan specifieke receptoren op het oppervlak van menselijke cellen. Deze binding brengt een complexe cascade van intracellulaire processen op gang, die resulteren in de expressie van een groot aantal door interferon geïnduceerde genproducten en markers. Hiertoe behoren MHC-klasse I, Mx-eiwit, 2', 5'-oligoadenylaatsynthetase, β_2-microglobuline en neopterine. Sommige van deze producten zijn aangetoond in het serum en celfracties van bloed dat afgenomen was van patiënten die met AVONEX behandeld werden. Na toediening van één enkele intramusculaire dosis AVONEX blijft de serumconcentratie van deze producten ten minste vier tot zeven dagen verhoogd.

Of het werkingsmechanisme van AVONEX bij MS langs dezelfde weg verloopt als de hierboven beschreven biologische effecten is niet bekend omdat de pathofysiologie van MS niet goed duidelijk is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van gevriesdroogde AVONEX bij de behandeling van MS werden aangetoond tijdens een placebo-gecontroleerd onderzoek onder 301 patiënten (AVONEX, n=158; placebo, n=143) met in exacerbaties verlopende vorm van MS. Deze vorm van MS wordt gekenmerkt door 2 of meer exacerbaties in de voorafgaande 3 jaar of ten minste 1 exacerbatie per jaar vóór deelname indien de ziekteduur korter was dan 3 jaar. Patiënten met een EDSS van 1 tot 3,5 werden geïncludeerd in het onderzoek. Door de opzet van de studie werden de patiënten gedurende een variabele tijd gevolgd. Honderdvijftig met AVONEX behandelde patiënten zijn één jaar en 85 patiënten gedurende twee jaar onderzocht. In deze studie was het cumulatieve percentage patiënten met invaliditeitsprogressie (berekend volgens de Kaplan-Meier-methode) aan het einde van de twee jaar 35 % voor de met placebo behandelde patiënten en 22 % voor de met AVONEX behandelde patiënten. Invaliditeitsprogressie werd gemeten als een ten minste zes maanden aanhoudende toename van 1,0 punt op de Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ook werd aangetoond dat het jaarlijkse exacerbatiepercentage met eenderde daalde. Laatstgenoemde klinische effect werd waargenomen na behandeling van meer dan een jaar.

In een dubbelblinde gerandomiseerde dosisvergelijkingsstudie van 802 patiënten met de in exacerbaties verlopende vorm van MS (AVONEX 30 microgram n=402, AVONEX 60 microgram n=400) zijn geen statistisch significante verschillen of trends in klinische parameters en algemene MRI-parameters aangetoond tussen de 30 microgram en de 60 microgram AVONEX doseringen.

De effecten van AVONEX bij de behandeling van MS zijn ook aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde studie uitgevoerd met 383 patiënten (AVONEX n=193, placebo n=190) die een enkele episode van demyelinisatie, geassocieerd met ten minste twee bijpassende hersenlaesies op de MRI-scan hadden doorgemaakt. In de met AVONEX behandelde groep werd een reductie van het risico van een tweede exacerbatie waargenomen. Er werd ook een effect op MRI-parameters gezien. Het geschatte risico van een tweede exacerbatie was in de placebogroep 50 % in drie jaar en 39 % in twee jaar en in de AVONEX-groep 35 % (drie jaar) en 21 % (twee jaar). In een post-hoc-analyse hadden patiënten met ten minste één Gd-aankleurende laesie en negen T2-laesies op de MRI-scan bij baseline een tweejaars risico van 56 % in de placebogroep en 21 % in de AVONEX-groep, om een tweede exacerbatie door te maken. De invloed van vroege behandeling met AVONEX is echter zelfs in deze subgroep met een verhoogd risico onbekend, aangezien de studie voornamelijk was opgezet om de tijd tot een tweede exacerbatie en niet zozeer de evolutie van de ziekte op lange termijn te beoordelen. Er is echter vooralsnog geen gedegen definitie van patiënten met een verhoogd risico, al bestaat de conservatieve benadering om ten minste negen hyperintense T2-laesies op de eerste scan en ten minste één nieuwe T2-laesie of één nieuwe Gd-aankleurende laesie op een volgende scan, die ten minste drie maanden na de eerste scan verricht is, te accepteren als indicatief voor een verhoogd risico. In ieder geval moet behandeling alleen worden overwogen voor patiënten die geclassificeerd zijn als hebbende een verhoogd risico.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens over de werkzaamheid/veiligheid van AVONEX 15 microgram IM eenmaal per week (n=8) in vergelijking met geen behandeling (n=8) met een follow-up van 4 jaar, lieten resultaten zien die overeenkomen met de resultaten die zijn waargenomen bij volwassenen, hoewel de EDSS-scores voor de behandelde groep toenamen gedurende de 4 jaar follow-up, wat wijst op ziekteprogressie. Er is geen directe vergelijking beschikbaar voor de op dit moment aanbevolen dosis voor volwassenen.

AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie is onderzocht als een actieve comparator in 3 gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met relapsing remitting multiple sclerose (zie rubriek 4.2).

In een open-label, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle werden 150 deelnemers op willekeurige wijze 1:1 toegewezen aan behandeling met dimethylfumaraat, oraal toegediend in een dosis van 240 mg tweemaal daags, of aan behandeling met AVONEX, toegediend in een dosis van 30 µg eenmaal per week via intramusculaire (IM) injectie gedurende 96 weken.

In de ITT populatie resulteerde de behandeling met dimethylfumaraat in een groter aantal patiënten zonder nieuwe of nieuwe groter wordende hyperintense T2-laesies in week 96, relatief tot de baseline, in vergelijking met AVONEX [respectievelijk 12,8% versus 2,8%].

In een dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met actieve controle werden 215 deelnemers op willekeurige wijze toegewezen aan behandeling met oraal toegediend fingolimod (0,5 mg eenmaal daags of 0,25 mg eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≤ 40 kg) of aan behandeling met 30 µg AVONEX IM eenmaal per week gedurende maximaal 24 maanden.

Het primaire eindpunt, het gecorrigeerde jaarlijks exacerbatiepercentage (*adjusted annualized relapse rate*, ARR) in week 96, was significant lager bij patiënten die behandeld werden met fingolimod (0,122) in vergelijking met patiënten die AVONEX kregen (0,675), wat zich vertaalde in een relatieve

vermindering van het ARR met 81,9% (p < 0,001).

In een open-label, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle werden 152 deelnemers op willekeurige wijze 1:1 toegewezen aan behandeling met peginterferon bèta-1a, subcutaan toegediend in een dosis van 125 µg elke 2 weken, of AVONEX, toegediend in een dosis van 30 µg eenmaal per week via intramusculaire (IM) injectie gedurende 96 weken.

Het primaire eindpunt, het gecorrigeerde ARR in week 48 (95%-BI), was 0,521 (0,322; 0,843) in de groep die AVONEX kreeg en 0,386 (0,231; 0,646) in de groep die peginterferon bèta-1a kreeg. Het gemiddelde (SD) exacerbatiepercentage bij de deelnemers was 0,81 (1,994) in de groep die AVONEX kreeg, ten opzichte van 0,40 (0,907) in de groep die peginterferon bèta-1a kreeg.

In week 96 was de gecorrigeerde ARR (95%-BI), 0,527 (0,340; 0,816) in de groep die AVONEX kreeg en 0,285 (0,172; 0,471) in de groep die peginterferon bèta-1a kreeg. Het gemiddelde (SD) exacerbatiepercentage bij de deelnemers was 0,82 (1,953) in de groep die AVONEX kreeg en 0,34 (0,798) in de groep die peginterferon bèta-1a kreeg.

Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel bij patiënten die AVONEX kregen in de drie klinische onderzoeken kwalitatief overeen met het veiligheidsprofiel dat eerder bij volwassen patiënten is waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van AVONEX is indirect onderzocht met een test waarmee de antivirale activiteit van interferon wordt gemeten. Deze test is van beperkte waarde omdat hij wel gevoelig is voor interferon maar specificiteit mist voor interferon bèta. Alternatieve testmethoden zijn onvoldoende gevoelig.

Na intramusculaire toediening van AVONEX wordt de piek van antivirale activiteit in het serum tussen vijf en 15 uur na toediening bereikt. Deze activiteit neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer tien uur. Na correctie voor de snelheid van opname op de plaats van de injectie is de berekende biologische beschikbaarheid ongeveer 40 %. De berekende biologische beschikbaarheid is zonder dergelijke correcties groter. Subcutane toediening kan intramusculaire toediening niet vervangen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese: er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de carcinogeniciteit van interferon bèta-1a bij mens of dier.

Chronische toxiciteit: in een 26 weken durende toxiciteitsstudie met herhaalde doses kregen resusapen eenmaal per week intramusculair interferon bèta-1a toegediend samen met een ander immunomodulerend middel, een anti-CD40-ligand monoklonaal antilichaam. Er werden geen immuunrespons tegen interferon bèta-1a en geen tekenen van toxiciteit aangetoond.

Lokale tolerantie: intramusculaire irritatie na herhaalde toediening op dezelfde injectieplaats is niet in dieren geëvalueerd.

Mutagenese: beperkte doch relevante mutageniciteitstesten zijn uitgevoerd met negatief resultaat.

Aantasting van de vruchtbaarheid: er zijn vruchtbaarheids- en ontwikkelingsstudies met een verwante vorm van interferon bèta-1a uitgevoerd bij resusapen. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen. Soortgelijke dosisgerelateerde effecten op de voortplanting zijn ook waargenomen met andere vormen van alfa- en bèta-interferonen. Er zijn geen teratogene effecten of effecten op foetale ontwikkeling waargenomen, maar de beschikbare informatie over de effecten van interferon bèta-1a in de peri- en postnatale periode is beperkt.

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaattrihydraat
IJsazijnzuur
Argininehydrochloride
Polysorbaat 20
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

De AVONEX PEN bevat een voorgevulde spuit met AVONEX en moet in de koelkast worden bewaard.

Wanneer een koelruimte niet beschikbaar is, kan de AVONEX PEN gedurende maximaal een week bij kamertemperatuur (tussen 15 °C en 30 °C) worden bewaard.

De AVONEX PEN moet in de binnenste doos worden bewaard ter bescherming tegen licht (zie rubriek 6.5).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een voorgevulde spuit met AVONEX bevindt zich binnen in een voor eenmalig gebruik bestemd, weggooibaar, met veer uitgerust pen-injectiehulpmiddel, de AVONEX PEN. De spuit in de pen is een 1 ml voorgevulde glazen (type I) spuit met een verzegeld kapje en een plunjerstop (broombutyl) die 0,5 ml oplossing bevat.

Verpakkingsgrootte: elke AVONEX PEN voor eenmalig gebruik wordt verpakt in een afzonderlijke doos, met een injectienaald en een pendop. AVONEX PEN wordt geleverd in verpakkingsgrootten van vier of twaalf.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik: De oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevindt zich in de AVONEX PEN.

Wanneer de AVONEX PEN uit de koelkast is gehaald, moet deze gedurende ongeveer 30 minuten opwarmen tot kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C).

Gebruik geen externe warmtebron, zoals heet water, om AVONEX 30 microgram oplossing voor injectie te verwarmen.

Elke voor eenmalig gebruik bestemde, weggooibare, voorgevulde pen bevat een enkelvoudige dosis AVONEX. De oplossing voor injectie kan worden bekeken via een ovaalvormig medicatieweergavevenster op de AVONEX PEN. Als de oplossing voor injectie deeltjes bevat of een andere kleur heeft dan helder kleurloos, mag de voorgevulde pen niet worden gebruikt. De injectienaald wordt erbij geleverd. De formulering bevat geen conserveringsmiddelen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 1997
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu